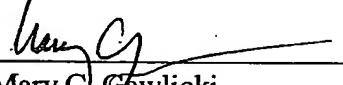




CERTIFICATION

This is to certify that Corporate Translations, Inc. has performed a true translation for *Cantor Colburn LLP* of the *Claims for International Patent Document No. WO 2003/099812 (A1, A1R7)* (CTi reference number: LC32761). This document was prepared by a translator who is fully bilingual in both French and English.

Authorized Signature:



Mary C. Gawlicki
President
Corporate Translations, Inc.

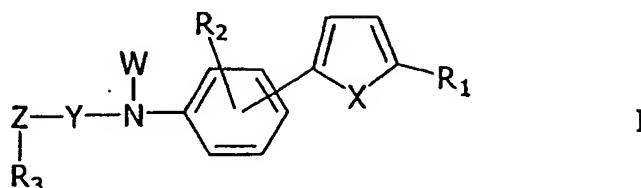
May 31, 2005

"Subscribed and sworn to before me
this 31st day of may, 20 05"

Carolyn J. Truett
Notary Public
Date Commission Expires: 1-31-09

CLAIMS

1. Compounds of general formula (I):



5

in which:

W represents:

Hydrogen, SO_2R_4 , $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}_4$, $(\text{CH}_2)_p\text{R}_5$, $\text{CS}(\text{CH}_2)_n\text{R}_4$

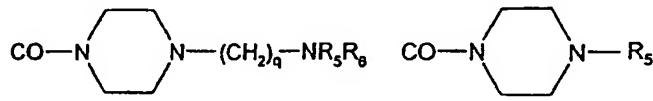
X represents:

10 O or S

Y represents:

 $(\text{CH}_2)_p$, CO, $(\text{CH}_2)_p\text{CO}$, $\text{CH}=\text{CH-CO}$ when Y = CO, $(\text{CH}_2)_p\text{CO}$ or $\text{CH}=\text{CH-CO}$ then W only represents a hydrogen or $(\text{CH}_2)_p\text{R}_5$,

Z represents:

15 Imidazole, benzimidazole, isoxazole, tetrazole, oxadiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline, quinoline, thiophene. These heterocyclic compounds may be substituted or not substituted by one or more groups chosen from among $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ alkyl, halogen, OMe , CN, NO_2 , OH, CF_3 , OCF_3 , OCH_2Ph , SMe , COOMe , COOEt , COOH , CONHOH , SO_2NH_2 , CONH_2 ,R₁ represents:20 COOR_5 , $\text{CO-NR}_5\text{R}_6$, $\text{CO-NH-CH(R}_5\text{)-COOR}_6$, $\text{CO-NH-(CH}_2\text{)}_q\text{OR}_5$, $\text{CO-NH-(CH}_2\text{)}_q\text{NR}_5\text{R}_6$, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_5\text{R}_6$, $\text{CH}_2\text{-OR}_5$, $(\text{CH}_2)_p\text{R}_5$, $\text{CH}=\text{CHR}_5$,

R₂ represents:

Hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halogen, OMe, CN, NO₂, OH, CF₃, OCF₃, OCH₂Ph, SMe, COOEt, SO₂NH₂, CONH₂,

R₃ represents:

5 a) Hydrogen,
 b) C₁-C₆ alkyl substituted or not substituted by one or more radicals chosen from among aryl, cyanophenyl, nitrophenyl, aminophenyl, methoxyphenyl, hydroxyphenyl, a heterocyclic compound, halogen, CN, NO₂, OR₅, SR₅, NR₅R₆COOR₅;
 c) An aryl,
10 d) A heterocyclic compound.

R₄ represents:

15 a) a phenyl or a naphthyl substituted or not substituted by one or more radicals chosen from among C₁-C₆ alkyl, halogen, phenyl, naphthyl, NO₂, CN, CF₃, OR₅, SR₅, NR₅R₆, COOR₅, CONR₅R₆, COR₅;
 b) C₁-C₁₅ alkyl, C₃-C₃₀ alkenyl or C₃-C₂₀ alkynyl substituted or not substituted by one or more radicals chosen from among halogen, COOMe, COOH, OR₅, CF₃, CN, SR₅; a cycloalkyl substituted or not substituted by a halogen, OR₅, CF₃, CN, SR₅; an alkylcycloalkyl substituted or not substituted by a halogen, OR₅, CF₃, CN, SR₅;
 c) A heterocyclic compound,
20 d) NR₅R₆.

R₅ and R₆, identical or different, represent,

25 a) Hydrogen; C₁-C₁₅ alkyl, C₃-C₃₀ alkenyl or C₃-C₂₀ alkynyl not substituted or substituted by one or more radicals chosen from among halogen, COOMe, COOH, OMe, OH, CF₃, CN, SMe, SH; a cycloalkyl substituted or not substituted by a halogen, OMe, OH, CF₃, CN, SMe, SH; an alkylcycloalkyl not substituted or substituted by a halogen, OMe, OH, CF₃, CN, SMe, SH.
 b) A heterocyclic compound, an alkylheterocycle

c) An aryl, an alkylaryl, an alkyldiaryl

d) R₅ and R₆ when they are adjacent, taken together, may form a 4 to 6-member ring with the nitrogen atom to which they are attached and may contain one or more heteroatoms chosen from among N, S or O and may be substituted or not substituted by one or more groups chosen from among C₁-C₁₅ alkyl, aryl, alkylaryl.

n represents:

0 to 10

p represents:

10 1 to 6

q represents:

2 to 6

as well as their salts and solvates acceptable for therapeutic uses.

2. The compounds according to claim 1, characterized in that R₂ represents a hydrogen and Y a

15 methylene (CH₂).

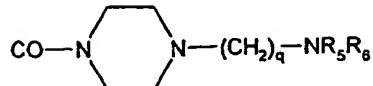
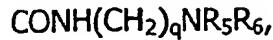
3. The compounds according to claim 1 characterized in that Z represents an imidazolyl, benzimidazolyl or pyridyl remainder.

4. The compounds according to claim 1 characterized in that Z represents an imidazolyl or benzimidazolyl remainder and R₃ a methyl, benzyl group substituted or not substituted by a nitril, nitro or 20 methoxy group in position 4.

5. The compounds according to claim 1 characterized in that X represents an oxygen atom.

6. The compounds according to claim 1 characterized in that X represents a sulfur atom.

7. The compounds according to claim 1 characterized in that R_1 represents



5 8. The compounds according to claim 1 characterized in that W represents $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}_4$.

9. A compound according to claim 1 selected from among:

N -[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]- N -{4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-thiophen-2-yl]-phenyl}-benzamide

5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-

10 carboxylic acid cyclohexylamide

5-(4-{benzoyl-3[4-cyano-benzyl]-3*H*-imidazol-4-ylmethyl}-amino)-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (thiophene-2-ylmethyl)-amide

5-(4-{benzoyl-3[4-cyano-benzyl]-3*H*-imidazol-4-ylmethyl}-amino)-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethylamide

15 5-(4-{benzoyl-3[4-cyano-benzyl]-3*H*-imidazol-4-ylmethyl}-amino)-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid dimethylamide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-[3-fluoro-benzoyl]-amino]-phenyl}-thiophene-2-carboxylic acid (thiophene-2-ylmethyl)-amide

20 5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino]-phenyl}-thiophene-2-carboxylic acid ethylamide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino]-phenyl}-thiophene-2-carboxylic acid diethylamide

5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid cyclohexylamide

5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (thiophene-2-ylmethyl)-amide

5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethylamide

5 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid diethylamide

2-{{5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid methyl ester

10 2-{{5-(4-{benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid

2-{{5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid

2-{{5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-nitro-benzoyl}-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid methyl ester

15 2-{{5-(4-{[3-Benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-nitro-benzoyl}-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid methyl ester

2-{{5-(4-{[3-Benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-nitro-benzoyl}-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid

20 5-{4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-nitro-benzoyl}-amino}-phenyl]-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide

5-{4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-nitro-benzoyl}-amino}-phenyl]-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide

25 5-{4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-nitro-benzoyl}-amino}-phenyl]-furan-2-carboxylic acid (thiophene-2-ylmethyl)-amide

5-{4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phenyl]-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (2-methylsulfanyl-ethyl)-amide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide

Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-{4-[5-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-amide

Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-amide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-[4-nitro-benzoyl]-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (2-methylsulfanyl-ethyl)-amide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-4-nitro-*N*-{4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzamide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-4-nitro-*N*-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzamide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-[4-nitro-benzoyl]-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid dimethylamide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino]-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide

2-{{5-(4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino]-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid methyl ester

2-{{5-(4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino]-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methyl-pentanoic acid methyl ester

5 2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methyl-pentanoic acid

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid

10 2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-({4-nitro-benzoyl)-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-({4-nitro-benzoyl)-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methyl-pentanoic acid

15 2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-ethyl-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid methyl ester

2-{{5-(4-{{butyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid

20 2-{{5-(4-{{3-benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methylsulfanyl-butyric acid

4-[5-({4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenylamino}-methyl)-imidazol-1-ylmethyl]-benzonitrile

25 4-[5-({4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenylamino}-methyl)-imidazol-1-ylmethyl]-benzonitrile

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-methyl-pentanoic acid methyl ester

2-[(5-{4-[(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-(3-fluoro-benzoyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-methylsulfanyl-butyric acid

2-[(5-{4-[(3-benzyl-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-(3-fluoro-benzoyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-methylsulfanyl-butyric acid

5 5-{4-[(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid ethylamide

5-{4-[(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid pentylamide

10 5-{4-[(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-amide

5-{4-[(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (3-methylsulfanyl-propyl)-amide

5-{4-[(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid cyclopentylamide

15 5-{4-[(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide

5-{4-[(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide

20 5-{4-[(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (3-isopropoxy-propyl)-amide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-*N*-(4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl)-benzamide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-*N*-(4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl)-benzamide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-3-methoxy-*N*-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzamide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-*N*-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide

5 4-{5-[(3-fluoro-benzyl)-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-*N*-{4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-propionamide

10 *N*-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-*N*-{4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-butyramide

Pentanoic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-{4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-amide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-*N*-{4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzamide

15 *N*-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-*N*-{4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzamide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-3-methoxy-*N*-{4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzamide

20 4-{5-[(butyl-{4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile

1-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-1-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-urea

1-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-1-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-urea

25 1-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-3-cyclohexylmethyl-1-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-thiourea

1-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-1-{4-[5-(piperidine-1-carbonyl)-furan-2-yl]}-phenyl}-3-propyl-urea

5-((4-((3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-cyclohexylmethyl-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5 5-((4-((3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-cyclohexylmethyl-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

5-((4-((3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-cyclohexylmethyl-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

10 5-((4-((3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-cyclohexylmethyl-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

10 *N*-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-*N*-(4-{5-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phenyl)-butyramide

15 5-(4-(butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

15 5-(4-(butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

15 5-(4-(butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

20 5-(4-(butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

20 5-(4-(butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide

20 5-(4-(butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-*N*-(4-{5-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phenyl)-benzamide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-*N*-(4-{5-[4-methyl-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phenyl)-benzamide

5 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

10 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide

15 Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-{4-{5-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phenyl}-amide

5-(4-{(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

20 5-(4-{(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

5-(4-{(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-(4-{(3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

5-(4-((3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-yl)methyl)-cyclohexanecarbonyl-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide

5-(4-((3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-yl)methyl)-cyclohexanecarbonyl-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

5 5-(4-(benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-yl)methyl]-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

2-[(5-(4-benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-yl)methyl]-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid methyl ester

10 2-[(5-(4-((3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-yl)methyl)-amino)-phenyl)-furan-2-carboxylic acid] 4-methylsulfanyl-butyric acid

N-(4-{5-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phenyl)-*N*-(1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylmethyl)-butyramide

N-(1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylmethyl)-*N*-(4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl)-phenyl)-butyramide

15 5-{4-[butyryl-(1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5-{4-[butyryl-(1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

20 5-{4-[butyryl-(1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

5-{4-[butyryl-(1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-{4-[butyryl-(1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide

25 5-{4-[butyryl-(1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)methyl]-amino}-phenyl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

N-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-*N*{4-[5-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzamide

5-{4-[benzoyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5 5-{4-[benzoyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

5-{4-[benzoyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

10 5-{4-[benzoyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-{4-[benzoyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide

5-{4-[benzoyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

15 5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (pyridine-3-ylmethyl)-amide

Cyclohexanecarboxylic acid (1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-{4-[5-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phenyl}-amide

20 5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

25 5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

10 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

15 5-(4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino]-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5-(4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino]-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

20 5-(4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino]-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-(4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino]-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

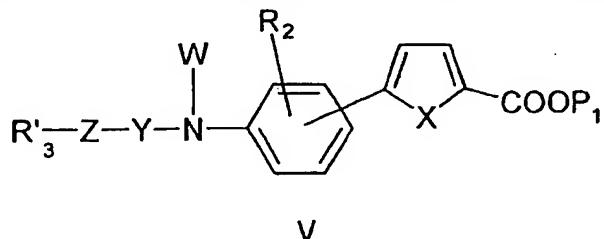
5-[4-(benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

5-[4-(benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-[4-(benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

5 as well as their salts and solvates acceptable for therapeutic uses.

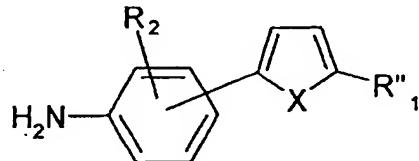
10. A method for preparing the compounds of general formula (Ia) according to one of claims 1 to 9 characterized in that an intermediate of general formula (V) is condensed



in which R₂, R'₃, W, X, Y and Z are defined as previously, P1 represents either a protective group, or the

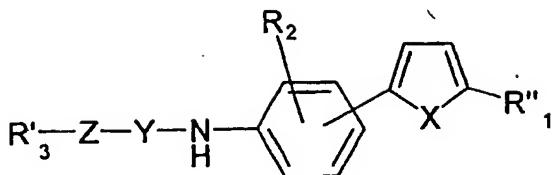
15 COOP₁ entity may represent an ester that will be removed just before the condensation to lead to free carboxylic acid, with an amine. This step will then be followed by a transformation from R'₃ to R₃.

11. A method for preparing compounds of general formula (Ia) according to one of claims 1 to 9 characterized in that an intermediate from general formula (VIII) is condensed



25 in which R₂, R''₁ and X are defined as previously, with an intermediate of general formula R'₃-Z-Y-L₁, in which Z, Y, R'₃ and L₁ are defined as previously. This step results in an intermediate of general formula

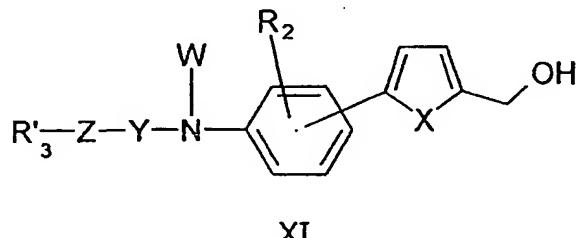
(IX):



that may directly produce compounds of general formula (Ia) in which W is a hydrogen, or being treated by a reagent of general formula W-L₂ in which W is defined as previously and L₂ represents either a leaving group, or a hydroxyl. The entity W-L₂ may also represent either an isocyanate or an isothiocyanate, or an aldehyde. These steps are then followed by a transformation from R'₃ to R₃ and from R''₁ to R'₁.

10

12. A method for preparing the compounds of general formula (Ib) according to one of claims 1 to 11 characterized in that an intermediate of general formula (XI) is condensed

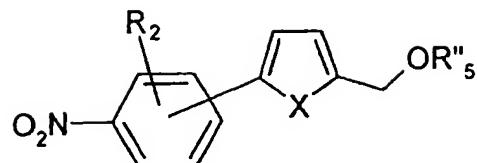


20

in which R₂, R'₃, Z, Y, W and X are defined as previously, with an intermediate of general formula R'₅-L₃ in which R'₅ is defined as previously and L₃ represents either a leaving group, or an alcohol followed by a transformation from R'₃ to R₃ and R'₅ to R₅.

25 13. A method for preparing compounds of general formula (Ib) according to one of claims 1 to 9 characterized in that an intermediate of general formula (XV) is transformed in which R₂ and X are

5

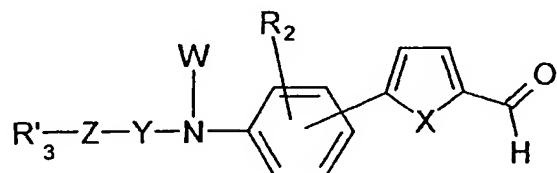


XV

defined as previously and R''_5 corresponds either to R'_5 or to a precursor of R'_5 , by reduction of the nitro function to an amine, and then successive condensation with an intermediate of general formula $\text{R}_3\text{Z-Y-L}_1$, in which Z , Y , R_3 and L_1 are defined as previously, then with an intermediate of general formula W-L_2 10 in which W and L_2 are defined as previously followed by a transformation of R''_5 to R_5 .

14. A method for preparing compounds of general formula (Ic) according to one of claims 1 to 9 characterized in that an intermediate of general formula (XVII) is transformed

15



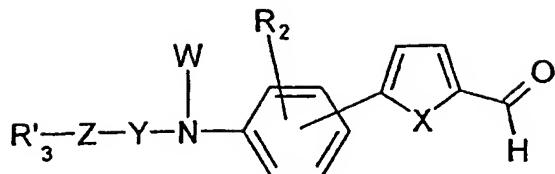
XVII

20

in which R_2 , R'_3 , W , Z , Y and X are defined as previously by reaction with a phosphonium salt of general formula $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{R}_5^+ \text{X}^-$ in which R_5 is defined as previously, followed by a transformation of R'_3 to R_3 .

15. A method for preparing compounds of general formula (Id) according to one of claims 1 to 9 characterized in that an intermediate of general formula (XVII) is transformed

25



5

XVII

in which R₂, R'₃, W, Z, Y and X are defined as previously by reaction with a phosphonium salt of general formula Ph₃PCH₂R₅⁺ X⁻ in which R₅ is defined as previously followed by a reduction of the double link that is formed, and then a transformation of R'₃ to R₃.

16. Pharmaceutical compositions containing as active ingredients at least one compound according to one of claims 1 to 9 in combination with an acceptable pharmaceutical vehicle, as medications.

17. Pharmaceutical compositions containing as active ingredients at least one compound according to one of claims 1 to 9 in combination with an acceptable pharmaceutical vehicle, for curative as well as preventative treatment of disorders linked to the farnesylation and geranylgeranylation of proteins.

18. Pharmaceutical combinations containing as active ingredients at least one compound according to one of claims 1 to 9 in combination with an acceptable pharmaceutical vehicle, for the treatment or prevention of cancers such as cancer of the lung, pancreas, skin, head, neck, uterus, ovaries, anus, stomach, colon, breast, esophagus, small intestine, thyroid gland, prostate, kidney, bladder, acute or chronic leukemias, or even a combination of 2 or more of these cancers.

19. Pharmaceutical combinations containing as active ingredients at least one compound according to one of claims 1 to 9 in combination with an acceptable pharmaceutical vehicle, and

administered in combination with an anticancer agent as, for example, cytotoxic anticancer agents such as navelbine, vinflunine, taxol, taxotere, 5-fluorouracil, methotrexate, doxorubicin, camptothecine, gemcitabine, etoposide, cisplatin, or BCNU or hormonal anticancer agents such as tamoxifen or medroxyprogesterone for the treatment or prevention of cancers.

5 20. Pharmaceutical combinations containing as active ingredients at least one compound according to one of claims 1 to 9 in combination with an acceptable pharmaceutical vehicle, and administered in combination with an inhibitor agent for the biosynthesis of farnesyl and geranylgeranyl pyrophosphates such as an HMG-CoA reductase inhibitor such as lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin.

10 21. Pharmaceutical combinations containing as active ingredients at least one compound according to one of claims 1 to 9 in combination with an acceptable pharmaceutical vehicle, for the treatment or prevention of restenosis or atherosclerosis.

15 22. Pharmaceutical combinations containing as active ingredients at least one compound according to one of claims 1 to 9 in combination with an acceptable pharmaceutical vehicle, for the treatment or prevention of infections linked to PFTase such as delta hepatitis.

23. Pharmaceutical combinations containing as active ingredients at least one compound according to one of claims 1 to 9 in combination with an acceptable pharmaceutical vehicle, for the treatment or prevention of benign proliferative disorders.

24. Utilization of a compound of general formula I according to one of claims 1 to 9 for the

manufacture of a medication designed for the prevention or treatment of cancers, possibly in combination with a radiation treatment (X or gamma rays).

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
4 décembre 2003 (04.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/099812 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : C07D 405/12, 409/12, 409/14, 405/14, A61K 31/4178, 31/4184, A61P 35/00

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR03/01567

(22) Date de dépôt international : 23 mai 2003 (23.05.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité : 02/06347 24 mai 2002 (24.05.2002) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : PIERRE FABRE MÉDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : PEREZ, Michel [FR/FR]; 45, chemin de la Pique, F-81100 Castres (FR). LAMOTHE, Marie [FR/FR]; 32, chemin du Corporal, F-81100 Castres (FR). HILL, Bridget [GB/FR]; 10, rue Malbec, F-81100 Castres (FR).

(74) Mandataire : MARTIN, Jean-Jacques; Cabinet Régimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) États désignés (*national*) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, ZA.

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :
— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

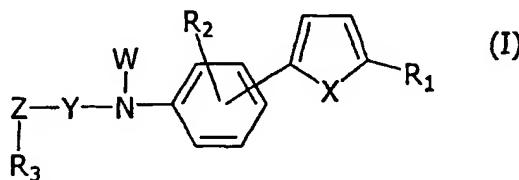
Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: PHENYL-FURAN OR PHENYL-THIOPHENE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICINE

(54) Titre : DERIVES DE PHENYL-FURANE OU DE PHENYL-THIOPHENE, LEURS PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION A TTRE DE MEDICAMENT ()

WO 03/099812 A1



(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I) wherein in particular: W represents H, SO₂R₄, CO(CH₂)_nR₄, (CH₂)_pR₅, CS(CH₂)_nR₄; X represents O or S; Y represents (CH₂)_p; Z represents imidazole, benzimidazole or pyridine; R₁ represents CO-NH-(CH₂)_q-NR₅R₆ or (II) or CO-NH-(CH₂)_q-NR₅R₆; R₂ and R₃ represent a hydrogen atom; R₄ represents a phenyl or a naphthyl; n represents 0 to 10; p represents 1 to 6; q represents 2 to 6.

(57) Abrégé : Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle notamment W représente : H, SO₂R₄, CO(CH₂)_nR₄, (CH₂)_pR₅, CS(CH₂)_nR₄ X représente : O ou S, Y représente : (CH₂)_p, Z représente : Imidazole, benzimidazole ou pyridine, R₁ représente : CO-NH-(CH₂)_q-NR₅R₆, R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène R₄ représente un phényle ou un naphtyle n représente 0 à 10, p représente 1 à 6, q représente 2 à 6.

DERIVES DE PHENYL-FURANE OU DE PHENYL-THIOPHENE, LEUR
PREPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENT

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de phényl-furane ou de phényl-thiophène, leur procédé de fabrication, les 5 compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicament, en particulier comme inhibiteurs de protéines prényl transférases.

Les oncogènes *ras* (Ha-*ras*, Ki4a-*ras*, Ki4b-*ras* et N-*ras*) sont présents dans de nombreux cancers humains comme le cancer du pancréas, 10 du colon ainsi que certains types de leucémie (Barbacid M. *Ann. Rev. Biochem.*, 1987, 56:779-827 ; Bos J.-L. *Cancer Res.*, 1989, 49: 4682-4689). Les protéines Ras sont impliquées dans le processus de signalisation qui relie les facteurs de croissance, de la surface de la cellule, à la prolifération cellulaire.

15 Dans des cellules normales des études biochimiques ont montré que les protéines Ras à l'état inactif sont liées au gDP. Après activation des récepteurs des facteurs de croissance, les protéines Ras échangent le gDP pour le gTP et subissent un changement de conformation. Cette forme activée de la protéine Ras propage le signal de croissance jusqu'à ce que la 20 protéine Ras retourne à son état inactif par hydrolyse du gTP en gDP. Par contre, les protéines Ras mutées, issues des oncogènes *ras*, restent constamment sous la forme activée et de ce fait transmettent un signal de croissance permanent (Polakis P. and McCormick F. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268:13, 9157-9160 ; glomset J.A. and Farnsworth CC. *Annu. Rev. Cell. Biol.*, 25 1994, 10:181-205).

Dans tous les cas, les protéines Ras doivent être associées à la membrane cellulaire pour être actives. Ce processus implique notamment l'addition d'un motif isoprène (C15 ou C20) sur la cystéine du tétrapeptide

terminal des protéines Ras appelé "boîte CAAX" (dans laquelle C représente une cystéine, A un acide aminé aliphatique, X un acide aminé quelconque).

Cette alkylation est catalysée, selon la nature de la séquence, par l'enzyme Protéine Farnésyl Transférase (PFTase) ou par l'enzyme 5 Protéine géranyle géranyle Transférase (PGGTase I) qui transfèrent respectivement un groupement farnésyle (C15) ou géranyle géranyle (C20).

Le blocage de la fonction des protéines Ras devrait résulter en l'inhibition de la croissance des cellules tumorales qui dépendent de l'activation de Ras ou qui expriment des protéines Ras mutées (Perrin D., 10 Halazy S. and Hill B.T. *J. Enzyme Inhi.*, 1996; 11:77-95 ; Levy R. *Presse Med.*, 1995, 24:725-729 ; Sebolt-Leopold J.S. *Emerging Drugs*, 1996, 1:219-239 ; Hamilton A.D. and Sefti S.M. *Drugs News Perspect*, 1995, 8:138-145 ; Der C.J., Cox A.D., Sefti S.M. and Hamilton A.D. *Anti-Cancer Drugs*, 1996, 7:165-172 ; Halazy S., Gotteland J.-P., Lamothe M., Perrin D. and Hill B.T. 15 *Drugs of the Future*, 1997, 22:1133-1146 ; Rowinsky E.K., Windle J.J., Von Hoff D.D. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17:3631-3652, Lamothe M. and Perez M. *IDrugs*, 2000, 3 :11, 1336-1345).

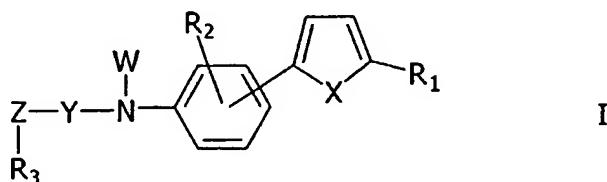
L'inhibition de la PFTase et/ou de la PGGTase I et donc de la prénylation des protéines Ras permet de contrôler la prolifération des cellules 20 cancéreuses *ras*-mutées. Ceci a été démontré à l'aide d'inhibiteurs de la PFTase tels que le BZA-5B (James G.L., Goldstein J.-L., Brown M.S. et al. *Science*, 1993, 260:1937-1942) ou le L-731,734 (Kohl N.E., Mosser S.D., De Solms S.J. et al. *Science*, 1993, 260:1934-1937) au niveau de la prolifération cellulaire ainsi qu'avec des tumeurs greffées *ras*-dépendantes chez la souris 25 (Kohl N.E., Wilson F.R., Mosser S.D. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91:9141-9145 ; Kohl N.E., Omer C.A., Conner M.W. et al. *Nature Med.*, 1995, 1:792-797). Ceci a également été démontré à l'aide d'inhibiteurs de la PGGTase I au niveau de la différenciation et de la prolifération cellulaire (Lerner E.C. Hamilton A.D. and Sefti S.M. *Anti-Cancer Drug Design*, 1997,

12:229-238 ; Sun J. et al *Cancer Research*, 1999, 59, 4919-4926). Les inhibiteurs de la PFTase et/ou de la PGGTase I peuvent donc trouver leur utilité comme agents anticancéreux puisqu'ils peuvent servir à contrôler la prolifération cellulaire au sein de tumeurs dans lesquelles la farnésylation des protéines joue un rôle déterminant. Ces inhibiteurs peuvent également trouver une utilité dans le contrôle de la prolifération des cellules musculaires lisses (Indolfi et al. *Nature Med*, 1995, 1:541-545) et sont donc potentiellement utiles pour le traitement ou la prévention de l'athérosclérose et de la resténose (JP H7-112930, Cohen, L.H. et al. *Biochem. Pharm.*, 2000, 60, 1061-1068).

La présente invention a pour objet une nouvelle classe d'inhibiteurs de prénylation des protéines et plus particulièrement d'inhibiteurs de la PFTase et/ou de la PGGTase I qui se distinguent de l'art antérieur par leur structure chimique différente et leur propriété biologique remarquable.

La présente invention a pour objet des dérivés de phényl-furane ou de phényl-thiophène ayant la capacité d'inhiber la PFTase et/ou la PGGTase I non seulement au niveau enzymatique mais également au niveau cellulaire.

Les composés de la présente invention sont de formule générale (I) :



dans laquelle :

W représente :

Hydrogène, SO_2R_4 , $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}_4$, $(\text{CH}_2)_p\text{R}_5$, $\text{CS}(\text{CH}_2)_n\text{R}_4$

X représente :

O ou S

Y représente :

$(CH_2)_p$, CO, $(CH_2)_pCO$, $CH=CH-CO$

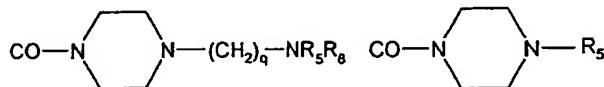
5 Quand Y = CO, $(CH_2)_pCO$ ou $CH=CH-CO$ alors W représente uniquement un hydrogène ou $(CH_2)_pR_5$.

Z représente :

10 Imidazole, benzimidazole, isoxazole, tétrazole, oxadiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline, quinoline, thiophène. Ces hétérocycles peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C_1-C_{15} alkyle, halogène, OMe, CN, NO₂, OH, CF₃, OCF₃, OCH₂Ph, SMe, COOMe, COOEt, COOH, CONHOH, SO₂NH₂, CONH₂.

R₁ représente :

15 COOR₅, CO-NR₅R₆, CO-NH-CH(R₅)-COOR₆, CO-NH-(CH₂)_q-OR₅, CO-NH-(CH₂)_q-NR₅R₆, $(CH_2)_p-NR_5R_6$, CH₂-OR₅, $(CH_2)_p-R_5$, CH=CHR₅,



R₂ représente :

Hydrogène, C_1-C_6 alkyle, halogène, OMe, CN, NO₂, OH, CF₃, OCF₃,
20 OCH₂Ph, SMe, COOEt, SO₂NH₂, CONH₂.

R₃ représente :

a) Hydrogène,
b) C_1-C_6 alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi aryle, cyanophényle, nitrophényle, aminophényle, méthoxyphényle, hydroxyphényle, hétérocycle, halogène, CN, NO₂, OR₅, SR₅, NR₅R₆, COOR₅;
25 c) un aryle,
d) un hétérocycle.

R₄ représente :

- a) un phényle ou un naphtyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi C₁-C₆ alkyle, halogène, phényle, naphtyle, NO₂, CN, CF₃, OR₅, SR₅, NR₅R₆, COOR₅, CONR₅R₆, COR₅;
- b) C₁-C₁₅ alkyle, C₃-C₃₀ alkényle ou C₃-C₂₀ alkynyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi halogène, COOMe, COOH, OR₅, CF₃, CN, SR₅; un cycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OR₅, CF₃, CN, SR₅; un alkylcycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OR₅, CF₃, CN, SR₅;
- c) un hétérocycle,
- d) NR₅R₆.

R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent,

- a) Hydrogène; C₁-C₁₅ alkyle, C₃-C₃₀ alkényle ou C₃-C₂₀ alkynyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi halogène, COOMe, COOH, OMe, OH, CF₃, CN, SMe, SH; un cycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OMe, OH, CF₃, CN, SMe, SH; un alkylcycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OMe, OH, CF₃, CN, SMe, SH.
- b) Un hétérocycle, un alkylhétérocycle
- c) Un aryle, un alkylaryle, un alkyldiaryle
- d) R₅ et R₆ lorsqu'ils sont adjacents, pris ensemble, peuvent former un cycle de 4 à 6 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés et pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, S ou O et pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C₁-C₁₅ alkyle, aryle, alkylaryle.

n représente :

0 à 10

p représente :

1 à 6

q représente :

5 2 à 6

ainsi que leurs sels et solvates acceptables pour l'usage thérapeutique.

Dans les définitions qui précèdent ainsi que dans les revendications :

10 Toutes les combinaisons de substituants ou de variables sont possibles dans la mesure où elles conduisent à des composés stables.

15 Le terme « alkyle » représente des chaînes hydrocarbonées aliphatiques saturées, linéaires ou ramifiées, substituées ou non substituées par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, NH₂, OH, phényle et comprenant le nombre d'atomes de carbone spécifié.

Le terme « cycloalkyle » représente des chaînes hydrocarbonées cycliques comprenant de 3 à 10 atomes de carbone.

20 Le terme « alkényle » représente des chaînes hydrocarbonées linéaires ou ramifiées comportant 1 à 6 doubles liaisons et pouvant être substituées ou non substituées par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, NH₂, OH, phényle et comprenant le nombre d'atomes de carbone spécifié. A titre d'exemple on peut citer un reste choisi parmi un farnésyle, géranyle, géranylgéranyle, allyle, vinyle.

25 Le terme « alkynyle » représente des chaînes hydrocarbonées linéaires ou ramifiées comportant 1 à 4 triples liaisons et pouvant être substituées ou non substituées par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, NH₂, OH, phényle et comprenant le nombre d'atomes de carbone spécifié.

Le terme « halogène » représente un fluor, chlore, brome ou iodé.

Le terme « aryle » représente tout cycle carboné monocyclique ou bicyclique pouvant contenir jusqu'à 7 atomes par cycle et dans lequel au moins l'un des cycles est aromatique. A titre d'exemple on peut citer un phényle, biphenyle, naphtyle, tétrahydronaphtyle ou indanyle. Ces noyaux aromatiques peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C₁-C₁₅ alkyle, halogène, OMe, CN, NO₂, OH, CF₃, OCF₃, OCH₂Ph, SMe, COOMe, COOEt, COOH.

Le terme « hétérocycle » représente soit un monocycle stable contenant de 5 à 7 atomes soit un bicycle stable contenant de 8 à 11 atomes, pouvant être soit saturés soit insaturés, et constitués d'atomes de carbone et de un à quatre hétéroatomes choisis parmi N, O ou S. Sont également inclus dans la définition de bicycle les hétérocycles monocycliques fusionnés à un noyau benzénique. A titre d'exemple on peut citer un reste choisi parmi un furane, pyrrole, thiophène, thiazole, isothiazole, oxadiazole, imidazole, oxazole, isoxazole, pyridine, pyrimidine, quinazoline, quinoline, quinoxaline, tétrahydroquinoline, benzofurane, benzothiophène, indole, indoline, benzothiazole, benzothiényle, benzopyranne, benzoxazole, benzo[1,3]dioxole, benzoisoxazole, benzimidazole, chromane, dihydrobenzofurane, dihydrobenzothiényle, dihydroisoxazole, isoquinoline, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, pipéridine. Ces hétérocycles peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C₁-C₁₅ alkyle, halogène, OMe, CN, NO₂, OH, CF₃, OCF₃, OCH₂Ph, SMe, COOMe, COOEt, COOH.

Dans les termes « alkylcycloalkyle », « alkylaryle », « alkylidaryle » et « alkylhétérocycle » le préfixe « alkyl » représente des chaînes hydrocarbonées aliphatiques, linéaires ou ramifiées, saturées ou insaturées comprenant de 1 à 15 atomes de carbone et précèdent les groupements mentionnés dont la définition a été donnée précédemment.

Les sels acceptables pour l'usage thérapeutique des composés de la présente invention comprennent les sels non toxiques conventionnels des composés de l'invention tels que ceux formés à partir d'acides organiques ou inorganiques. A titre d'exemple on peut citer les sels dérivés d'acides inorganiques comme les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, sulfurique, et ceux dérivés d'acides organiques comme les acides acétique, trifluoroacétique, propionique, succinique, fumrique, malique, tartarique, citrique, ascorbique, maléique, glutamique, benzoïque, salicylique, toluènesulfonique, méthanesulfonique, stéarique, lactique.

10 Ces sels peuvent être synthétisés à partir des composés de l'invention, contenant une partie basique, traités par les acides correspondants selon les méthodes chimiques conventionnelles.

15 Les solvates acceptables pour l'usage thérapeutique des composés de la présente invention comprennent les solvates conventionnels tels que ceux formés lors de la dernière étape de préparation des composés de l'invention du fait de la présence de solvants. A titre d'exemple on peut citer les solvates dus à la présence d'eau ou d'éthanol.

20 Tous les stéréoisomères y compris tous les isomères optiques des composés de formule générale (I) font également partie de la présente invention ainsi que leur mélange sous forme racémique.

25 Parmi les composés de formule générale (I) faisant partie de la présente invention, une classe de composés particulièrement appréciée correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle Z représente un reste imidazolyle, benzimidazolyle ou pyridyle et Y un méthylène (CH_2).

Une autre classe particulièrement appréciée de composés faisant partie de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle Z représente un reste imidazolyle et R_3 un benzyle non substitué ou substitué par un groupement nitrile, nitro ou méthoxy en position 4.

Une troisième classe particulièrement appréciée de composés faisant partie de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'oxygène.

Une quatrième classe particulièrement appréciée de composés 5 faisant partie de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un soufre.

La présente invention concerne également la préparation des 10 composés de formule générale (I) par les procédés généraux décrits dans les schémas synthétiques suivants complétés, le cas échéant, de toutes les manipulations standard décrites dans la littérature ou bien connues de l'homme de métier ou bien encore exemplifiées dans la partie expérimentale.

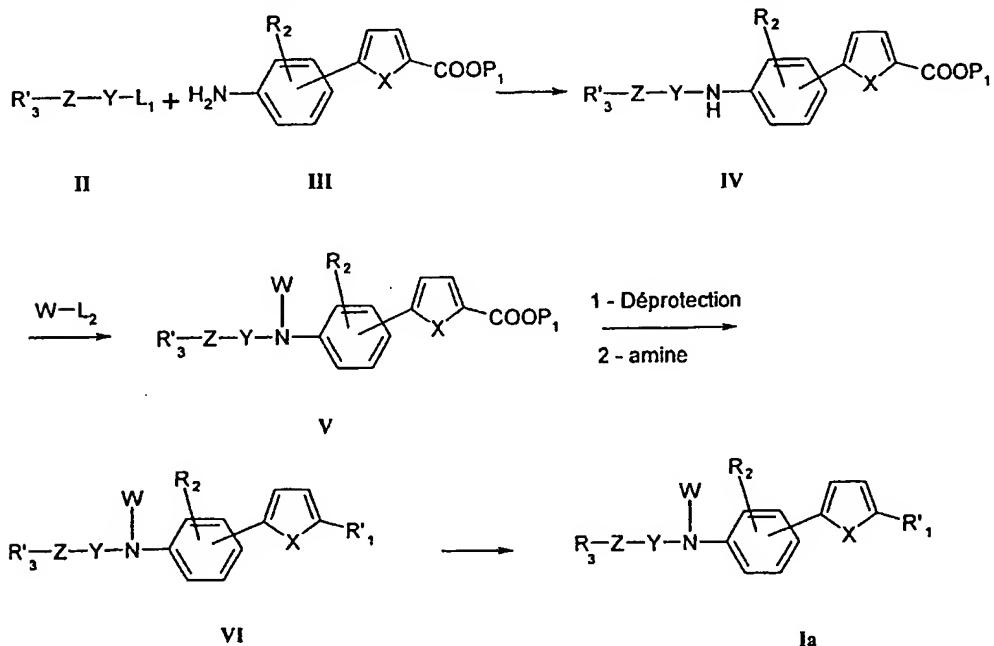


Schéma 1

Le schéma 1 illustre le premier procédé général utilisable pour la 15 préparation des composés de formule générale (Ia). Dans les formules générales ci-dessus Z, Y, X, W, R₂ et R₃ sont définis comme dans la description précédente de la formule générale (I). R'₃ correspond soit à R₃ (défini précédemment) soit à un précurseur de R₃ soit à un groupe

protecteur de Z ou encore à une résine dans le cas d'une synthèse sur support solide. Ce groupement R'₃ pourra être retiré ou transformé en fin de synthèse pour permettre l'introduction de R₃. R'₁ correspond à R₁ quand celui-ci représente CONR₅R₆, CO-NH-CH(R₅)-COOR₆ ou CONH(CH₂)_pNR₅R₆. P₁ 5 représente soit un groupement protecteur soit l'entité COOP₁ peut représenter un ester. L₁ peut représenter un groupe partant tel que par exemple Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ ou O-Tosyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (III) sera réalisée en présence d'une base organique ou inorganique telle que par exemple Et₃N, iPr₂NET, pyridine, NaH, 10 Cs₂CO₃, K₂CO₃ dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DMF, le DMSO, le CH₂Cl₂ à une température comprise entre - 20° et 100°C. Dans le cas où Y représente CO, (CH₂)_pCO ou CH=CHCO, L₁ peut également représenter un hydroxyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (III) revient à la formation d'un amide par condensation 15 entre cette amine et un dérivé d'acide carboxylique. Cette réaction peut être réalisée par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser un acide carboxylique de formule générale (II) avec une amine de formule générale (III) en présence de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDC), 20 de 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, d'une amine tertiaire telle que la diisopropyléthylamine, dans un solvant aprotique polaire tel que le dichlorométhane ou le DMF, à une température comprise entre - 15°C et 50°C. Dans le cas particulier des intermédiaires de formule (IV) dans laquelle Y représente (CH₂)_p une méthode de préparation consiste à réaliser une 25 amination réductrice à l'aide d'un aldéhyde de formule R'₃-Z-(CH₂)_{p-1}-CHO dans laquelle R'₃ et Z sont définis comme précédemment, d'une amine de formule générale (III) et d'un agent réducteur tel que NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ dans un solvant polaire tel que le 1,2-dichloroéthane, le THF, le

DMF, le MeOH, à un pH pouvant être contrôlé par l'addition d'un acide, comme l'acide acétique, à une température comprise entre - 20°C et 100°C.

L'intermédiaire de formule générale (IV) est transformé en intermédiaire de formule générale (V) par réaction avec W-L₂ dans lequel L₂ 5 peut représenter un groupe partant tel que par exemple Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ ou O-Tosyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (IV) sera réalisée en présence d'une base organique ou inorganique telle que par exemple Et₃N, iPr₂NEt, NaH, pyridine, Cs₂CO₃, K₂CO₃ dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DMSO, le CH₂Cl₂ à une température comprise entre - 20° et 100°C. L₂ peut également 10 représenter un hydroxyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (IV) revient à la formation d'un amide par condensation entre cette amine et un dérivé d'acide carboxylique. Cette réaction peut être réalisée par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. 15 Une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser un acide carboxylique de formule générale W-L₂ avec une amine de formule générale (IV) en présence de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDC), de 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, d'une amine tertiaire telle que la diisopropyléthylamine, dans un solvant aprotique polaire tel que le dichlorométhane ou le DMF, à une température comprise entre - 15°C et 20 50°C. Dans le cas particulier des intermédiaires de formule générale (V) dans laquelle W représente CO(CH₂)_nR₄ ou CS(CH₂)_nR₄ avec n = 0 et R₄ = NR₅R₆, une méthode de préparation consiste à réaliser une condensation entre un isocyanate ou un isothiocyanate de formule R₅NCO ou R₅NCS respectivement 25 et dans lesquelles R₅ est défini comme précédemment et R₆ représente un hydrogène, avec une amine de formule générale (IV). Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (IV) sera réalisée dans un solvant apolaire tel que le toluène ou le benzène à une température comprise entre 40° et 100°C. Dans le cas particulier des intermédiaires de formule générale

(V) dans laquelle W représente $(CH_2)_pR_5$, une méthode de préparation consiste à réaliser une amination réductrice à l'aide d'un aldéhyde de formule $R_5-(CH_2)_{p-1}-CHO$ dans laquelle R_5 est défini comme précédemment, d'une amine de formule générale (IV) et d'un agent réducteur tel que $NaBH_4$,

5 $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ dans un solvant polaire tel que le 1,2-dichloroéthane, le THF, le DMF, le MeOH, à un pH pouvant être contrôlé par l'addition d'un acide, comme l'acide acétique, à une température comprise entre - 20°C et 100°C. Après déprotection de l'entité $COOP_1$ de l'intermédiaire (V) par des méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art

10 ("Protective groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994) ou encore saponification en milieu basique dans le cas où l'entité $COOP_1$ représente un ester, l'acide carboxylique obtenu peut réagir avec une amine. Cette réaction peut être réalisée par les méthodes et techniques bien connues de l'homme

15 de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser ces 2 entités en présence de 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC), de 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, d'une amine tertiaire telle que la diisopropyléthylamine, dans un solvant aprotique polaire tel que le dichlorométhane ou le DMF, à une température comprise entre - 15°C et

20 50°C. Ou encore, à titre d'exemple, en utilisant le benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino) phosphonium hexafluorophosphate (BOP) en présence de 1-hydroxybenzotriazole, d'une amine tertiaire telle que la diisopropyléthylamine, dans un solvant polaire (DMF, CH_2Cl_2 ou DMSO) à une température comprise entre 10° et 40°C. Ou encore, à titre d'exemple, en

25 utilisant la PS-carbodiimide en présence de 1-hydroxybenzotriazole, dans un solvant polaire (DMF, CH_2Cl_2 ou DMSO) à une température comprise entre - 10° et 35°C. La transformation de R'_3 de l'intermédiaire (VI) en R_3 des composés de formule générale (Ia) sera dépendante de la nature de R'_3 . Dans le cas où R'_3 représente un groupe protecteur, les méthodes et

techniques de déprotection bien connues de l'homme de l'art seront employées ("Protective groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994). Dans le cas où R'_3 représente un support solide, tel que par exemple 5 une résine trityle, un clivage de ce support solide pourra être réalisé afin de récupérer le produit final. Une méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter l'intermédiaire (VI) par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans un solvant polaire tel que le dichlorométhane en présence de triéthylsilane à une température comprise entre 0° et 40°C. Dans le cas où R'_3 est égal à R_3 , 10 la dernière étape est omise.

Le schéma 2 illustre le second procédé général utilisable pour la préparation des composés de formule générale (Ia). Dans les formules générales ci-dessous Z , Y , X , W , R_2 , R_3 , R'_3 , L_1 et L_2 sont définis comme dans la description précédente. R''_1 correspond soit à R_1 quand celui-ci représente $CONR_5R_6$, $CO-NH-CH(R_5)-COOR_6$ ou $CONH(CH_2)_pNR_5R_6$ soit à 15 un précurseur de R_1 soit à une résine dans le cas d'une synthèse sur support solide. La réaction entre l'intermédiaire de formule générale (VII) et une amine peut se réaliser selon les mêmes procédures que celles décrites dans le premier procédé ci-dessus. La réduction du groupement nitro pour 20 conduire à l'intermédiaire (VIII) peut être réalisée par des méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à traiter le composé nitré par de l'hydrogène gazeux dans un solvant polaire tel que le méthanol, l'éthanol ou le THF, à température ambiante, en présence d'un catalyseur tel que le Pd/C ou $Pd(OH)_2/C$. Quand 25 la réaction s'effectue sur support solide, une méthode particulièrement appréciée consiste à traiter le composé nitré par du chlorure d'étain dihydraté dans un solvant polaire tel que l'éthanol à une température comprise entre 25 et 90 °C. La transformation de l'intermédiaire de formule (VIII) en intermédiaires de formule (IX) et (X) peut se réaliser selon les

procédures décrites dans le premier procédé ci-dessus. Dans le cas où des composés de formule générale (Ia) contenant un groupement W égal à hydrogène sont désirés, alors l'étape de transformation de l'intermédiaire de formule (IX) en intermédiaire de formule (X) est omise. La transformation de l'intermédiaire de formule générale (X) en composé de formule générale (Ia) va dépendre de la nature de R''₁. Dans le cas où R''₁ représente une résine telle qu'une résine Wang préalablement substituée par un acide aminé tel que la méthionine ou la leucine, un clivage de ce support solide pourra être réalisé afin de récupérer le produit final. Une méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter l'intermédiaire (X) par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans un solvant polaire tel que le dichlorométhane en présence de triéthylsilane à une température comprise entre 0° et 40°C. Une seconde méthode de clivage consiste à traiter l'intermédiaire (X) par une base telle que LiOH ou NaOH dans des solvants polaires tels que le méthanol, le THF et l'eau, à une température comprise entre 20° et 60°C. Une méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter la résine par un mélange THF/MeOH/LiOH (1M /eau) en proportion 5/2/1, à 55°C. Dans le cas où R''₁ égal R₁ la dernière étape est omise.

15

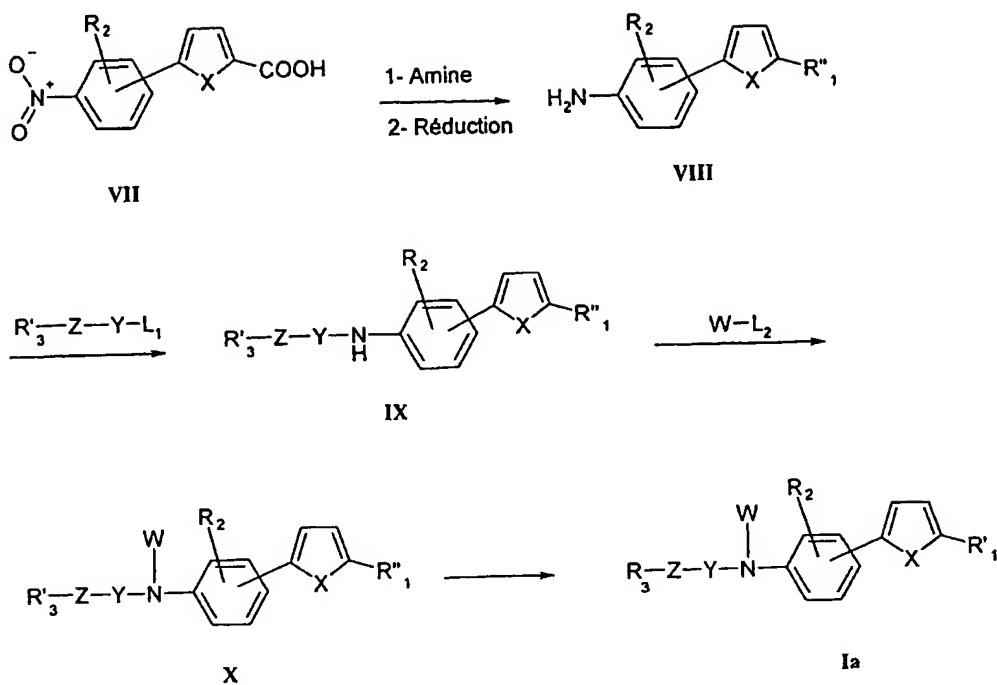
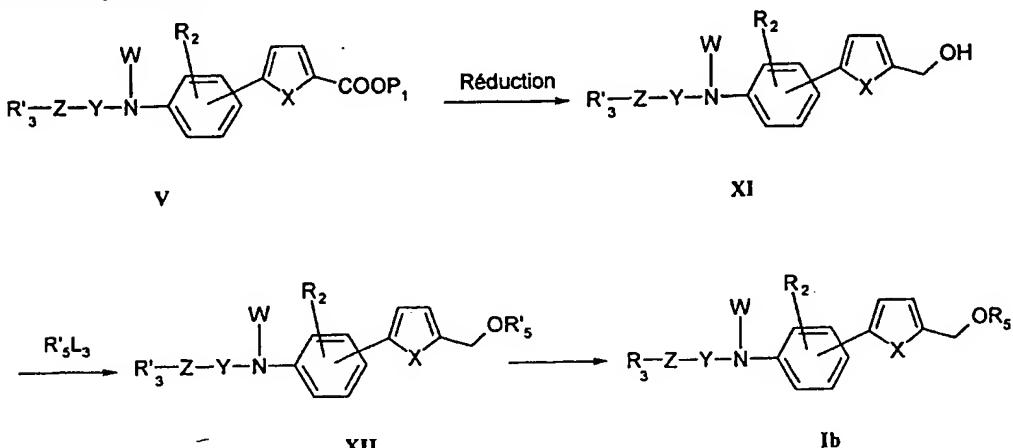


Schéma 2

Une troisième méthode de clivage permettant cette fois d'obtenir un ester méthylique terminal consiste à effectuer une transestérification par 5 traitement de l'intermédiaire (X) par une base organique telle que la triéthylamine (Et_3N) dans un solvant polaire tel que le méthanol ou le THF, à une température comprise entre 20° et 60°C. Une méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter la résine par un mélange 10 particulièrement appréciée consiste à traiter la résine par un mélange de THF/MeOH/ Et_3N en proportion 1/2/2 à 55°C. La transformation de R'_3 de l'intermédiaire (X) en R_3 des composés de formule générale (Ia) se fera, selon la nature de R'_3 , dans les conditions décrites dans le premier procédé général.

Le schéma 3 illustre le premier procédé général utilisable pour la préparation des composés de formule générale (Ib). Dans les 15 formules générales ci-dessous Z, Y, X, W, R_2 , R_3 et R'_3 sont définis comme dans les descriptions précédentes sauf que ceux-ci seront judicieusement choisis pour être compatible avec l'étape de réduction et P_1 sera

préférentiellement un méthyle ou un éthyle. R₅' correspond soit à R₅ (défini comme précédemment) soit à un précurseur de R₅.



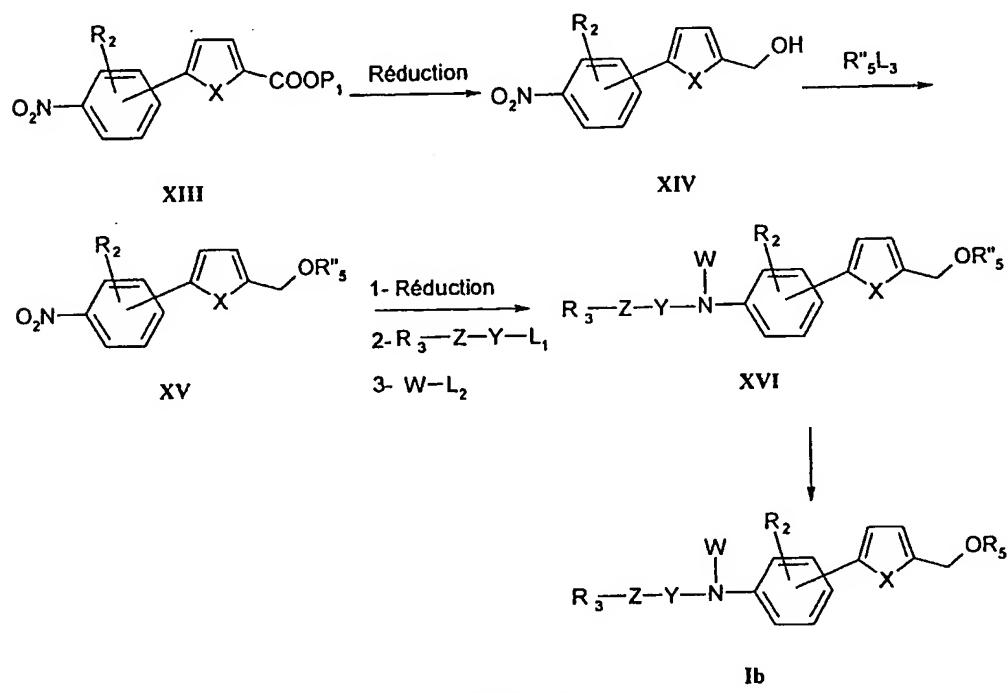
5 L'intermédiaire de formule générale (V) est transformé en intermédiaire de formule générale (XI) par réduction à l'aide d'un agent réducteur tel que le complexe $\text{BH}_3\text{-THF}$ ou AlH_3 ou encore LiAlH_4 dans le cas où les autres fonctions présentes sur la molécule le permettent, dans un solvant polaire anhydre tel que le THF ou l'éther éthylique à une température comprise entre -20 et 40°C. L'intermédiaire (XI) obtenu peut alors être traité par l'entité $\text{R}'_5\text{L}_3$ dans laquelle L_3 peut représenter un groupe partant tel que par exemple Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 ou O-Tosyle. Dans ce cas, la réaction avec l'alcool de formule générale (XI) sera réalisée en présence d'une base organique ou inorganique telle que par exemple Et_3N , iPr_2NEt , 10 pyridine, NaH , Cs_2CO_3 , K_2CO_3 ou encore une base supportée sur un support solide telle que par exemple la résine PS-Carbonate dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DMF, le CH_2Cl_2 , le DMSO à une température comprise entre -20° et 100°C. L_3 peut également représenter un hydroxyle. Dans ce cas, la réaction avec l'alcool de formule générale (XI) revient à la 15 réaction de Mitsunobu et pourra se réaliser en présence de diéthylazodicarboxylate (DEAD) et de triphénylphosphine dans un solvant anhydre polaire tel que le THF à une température comprise entre 0 et 60 °C.

20

La transformation de R'_3 de l'intermédiaire (XII) en R_3 des composés de formule générale (Ib) se fera, selon la nature de R'_3 , dans les conditions décrites dans le premier procédé général.

Le schéma 4 illustre le second procédé général utilisable pour la préparation des composés de formule générale (Ib). Dans les formules générales ci-dessous Z, Y, X, W, R_2 , R_3 , R_5 , P_1 , L_1 , L_2 et L_3 sont définis comme dans les descriptions précédentes. R''_5 correspond soit à R'_5 soit à un précurseur de R'_5 soit à une résine dans le cas d'une synthèse sur support solide. La réaction de réduction de l'intermédiaire de formule générale (XIII) peut se réaliser selon les mêmes procédures que celles décrites dans le premier procédé ci-dessus. La transformation de l'intermédiaire de formule (XIV) en intermédiaires de formule (XV) peut se réaliser selon les procédures décrites dans le premier procédé ci-dessus. La transformation de l'intermédiaire de formule générale (XV) en intermédiaire de formule générale (XVI) se fera en 3 étapes. La première consiste à réduire le groupement nitro par des méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à traiter le composé nitré par de l'hydrogène gazeux dans un solvant polaire tel que le méthanol, l'éthanol ou le THF, à température ambiante, en présence d'un catalyseur tel que le Pd/C ou $Pd(OH)_2/C$. Quand la réaction s'effectue sur support solide, une méthode particulièrement appréciée consiste à traiter le composé nitré par du chlorure d'étain dihydraté dans un solvant polaire tel que l'éthanol à une température comprise entre 25 et 90 °C. La seconde et la troisième étapes peuvent se réaliser selon les procédures décrites dans les procédés ci-dessus. Enfin, la transformation de l'intermédiaire de formule générale (XVI) en composé de formule générale (Ib) dépendra de la nature de R''_5 . Dans le cas où R''_5 représente une résine telle qu'une résine Wang préalablement substituée par un groupement R_5 , un clivage de ce support solide pourra être réalisé afin de récupérer le produit final. Une

méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter l'intermédiaire (XVI) par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans un solvant polaire tel que le dichlorométhane en présence de triéthylsilane à une température comprise entre 0° et 40°C. D'autres méthodes de clivage en milieu basique peuvent également être utilisées comme décrit précédemment. Dans le cas où R's représente un groupe protecteur, les méthodes et techniques de déprotection bien connues de l'homme de l'art seront employées.



10

Schéma 4

Le schéma 5 illustre le procédé général utilisable pour la préparation des composés de formules générales (Ic) et (Id). Dans les formules générales ci-dessous Z, Y, X, W, R₂, R₃, R'₃ et R₅ sont définis comme dans les descriptions précédentes. La transformation de l'intermédiaire de formule générale (XI) en intermédiaire de formule générale (XVII) se fera par oxydation de l'alcool en aldéhyde par des méthodes et techniques bien

connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à traiter l'intermédiaire (XI) par du chlorure d'oxalyle et du DMSO dans un solvant polaire aprotique tel que le dichlorométhane à une température comprise entre -78 et -40°C. La transformation de l'intermédiaire de formule générale (XVII) en intermédiaire de formule générale (XVIII) pourra se faire par réaction d'un sel de phosphonium de formule générale $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{R}_5\text{V}$ dans laquelle R_5 est défini comme précédemment et V représente un halogène, dans un solvant anhydre tel que le THF en présence d'une base telle que le butyllithium ou le *tert*-butoxyde de potassium à une température comprise entre -78 et 25°C. L'étape suivante consiste à réduire la double liaison de l'intermédiaire de formule générale (XVIII) par des méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à hydrogénier le composé en présence d'un catalyseur insoluble tel que le palladium sur charbon dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'acétate d'éthyle. La transformation de R'_3 de l'intermédiaire (XVIII) et (XIX) en R_3 des composés de formules générales (Ic) et (Id) se fera, selon la nature de R'_3 , dans les conditions décrites dans le premier procédé général.

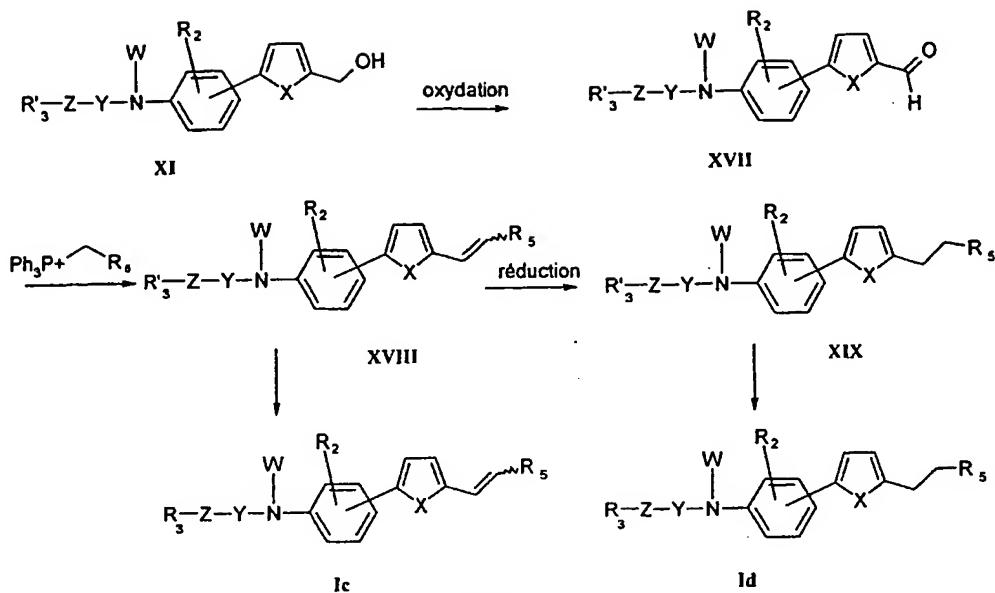


Schéma 5

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention toutes les méthodes de préparation d'un composé de formule générale (I) à partir d'un autre dérivé de formule générale (I) dans laquelle au moins un des substituants est différent. C'est ainsi que, à titre d'exemple, un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente un imidazole et R₃ représente H peut être transformé en un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente un imidazole et R₃ représente un benzyle, par protection sélective de l'imidazole par réaction avec le chlorure de trityle suivi d'une réaction avec un halogénure benzylique selon une méthode bien connue de l'homme de l'art.

On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles présents dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation (introduction et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective groups in Organic

Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus appropriée pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références 5 citées précédemment.

Lorsque l'on désire isoler un composé de formule générale (I) contenant au moins une fonction basique à l'état de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié, de préférence en quantité équivalente.

10 Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de diastéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

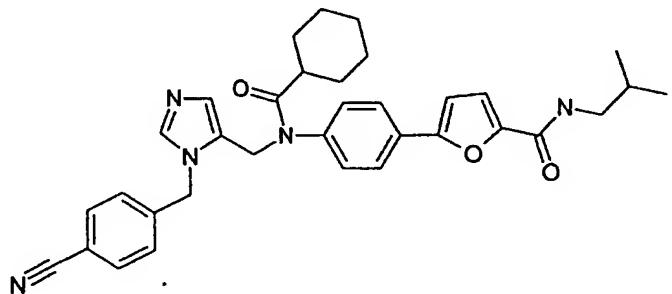
15 Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énanthiomères que ce soit par synthèse énanthiosélective ou par résolution.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

20

Exemple 1

5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide



Exemple 1A - 5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

L'acide 5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carboxylique (10 g, 42,88 mmol) en solution dans le DMF (160 ml) en présence de K₂CO₃ (17,8 g, 128,64 mmol) est traité par l'iodure de méthyle (3,98 ml, 64,32 mmol) à température ambiante. Après 5 heures d'agitation le milieu réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH₂Cl₂ / Acétone 1/2. Le produit 1A est isolé sous la forme d'un sirop (8,5 g, 80 %).

10 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 3,87 (s, 3H) ; 7,5 (s, 2H) ; 8,07 (d, 2H) ; 8,35 (d, 2H)

Exemple 1B - 5-(4-amino-phényl)-furan-2- carboxylic acid méthyl ester

15 Le composé 1A (5 g, 20,22 mmol) en solution dans un mélange éthanol (300 ml) / CH₂Cl₂ (120 ml) est traité par le chlorure d'étain dihydraté (SnCl₂.2H₂O) (20,22 g, 101,10 mmol) à 60°C pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange de glace (200 ml) et d'eau (200 ml), puis le milieu est basifié jusqu'à pH 8 par addition d'une solution saturée de NaHCO₃. Le milieu est extrait à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée au CH₂Cl₂. Le produit 1B est isolé sous la forme d'un sirop (3,95 g, 90%).

20 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 3,83 (s, 3H) ; 5,62 (s, 2H) ; 6,66 (d, 2H) ; 6,79 (d, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,52 (d, 2H).

Exemple 1C - 4-(5-formyl-imidazol-1-ylméthyl)-benzonitrile

Le 1-trityl-1*H*-imidazole-4-carboxaldéhyde (Daninos-Zeghal S. et al., Tetrahedron, 1997, 53(22), 7605-14) (25 g ; 74,0 mmol) en solution dans le dichlorométhane (125 ml) en présence d'iodure de sodium (16,6 g ; 5 111,0 mmol) est traité par le bromure de 4-cyano-benzyle (21,74 ml ; 111,0 mmol) à température ambiante. Le milieu est ensuite chauffé à reflux, sous azote, pendant 24 heures puis dilué au dichlorométhane et lavé par une solution saturée de NaHCO₃ et à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par un mélange CH₂Cl₂/Acétone 10 9/1 puis 1/1 pour conduire au produit pur sous la forme d'un solide jaune (4,8 g ; 27 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 5,62 s, 2H ; 7,32 d, 2H ; 7,82 d, 2H ; 8,01 s, 1H ; 8,31 s, 1H ; 9,70 s, 1H

15

Exemple 1D - 5-(4-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2- carboxylic acid méthyl ester

Le composé 1B (3,95 g, 18,20 mmol) en solution dans le 1,2-Dichloroéthane (94 ml) en présence de NaBH(OAc)₃ (4,24 g, 20,02 mmol) et 20 d'acide acétique (5,7 ml, 109,20 mmol) est traité par le composé 1C (3,84 g, 18,20 mmol) à 60°C. Après 17 heures d'agitation le milieu réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un 25 mélange CH₂Cl₂ / Acétone 1/1. Le produit 1D est isolé sous la forme d'un sirop (4,59 g, 61 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 3,81 (s, 3H) ; 4,13 (d, 2H) ; 5,38 (s, 2H) ; 6,42 (t, 1H) ; 6,60 (d, 2H) ; 6,81 (d, 1H) ; 7,06 (s, 1H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,34 (d, 1H) ; 7,50 (d, 2H) ; 7,76 (s, 1H) ; 7,81 (d, 2H)

Exemple 1E - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl] cyclohexane carbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

Le composé 1D (1,35 g, 3,27 mmol) en solution dans la pyridine 5 (27 ml) est traité par le chlorure de cyclohexanoyle (3,52 ml, 26,16 mmol) à température ambiante pendant 21 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, lavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un 10 mélange CH₂Cl₂ / Acétone 1/1. Le produit 1E est isolé sous forme d'une mousse blanche (1,48 g, 87 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 0,83 (large q, 2H) ; 1,08 (large t, 1H) ; 1,28 (large q, 2H) ; 1,48-1,57 (large m, 5H) ; 2,00 (large t, 1H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,78 (s, 2H) ; 5,31 (s, 2H) ; 6,54 (s, 1H) ; 7,16-7,25 (large m, 5H) ; 15 7,45 (d, 1H) ; 7,76 (s, 1H) ; 7,81 (t, 4H).

Spectre de masse (APCI) : m/z 523 (M+H⁺)

Exemple 1F - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4 ylméthyl] cyclohexane carbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid

Le composé 1E (1,49 g, 2,84 mmol) en solution dans le THF 20 (13 ml) est traité par une solution 1M d'hydroxyde de lithium dans l'eau (11,4 ml, 11,4 mmol) à température ambiante. Après 17 heures d'agitation le milieu réactionnel est mis en présence de résine Dowex H⁺ 50W. Après une agitation de 2 heures le milieu est filtré et la résine est lavée successivement 25 avec du CH₂Cl₂ et du DMF. Les filtrats sont rassemblés et évaporés à sec. Le produit 1F est récupéré sous la forme d'un sirop (1,14 g, 79 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 0,87 (large q, 2H) ; 1,02-1,14 (large m, 1H) ; 1,31 (large q, 2H) ; 1,48-1,58 (large m, 5H) ; 2,03 (large t, 1H) ; 4,77

(s, 2H) ; 5,31 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 7,15-7,20 (large m, 5H) ; 7,33 (d, 1H) ; 7,76-7,83 (large m, 4H) ; 7,95 (s, 1H) ; 12,77-13,44 (large s, 1H).

Spectre de masse (ESI -) : m/z 507 (M-H⁺)

5 Exemple 1 - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexane carbonyl-amino}-phényl)-furan-2- carboxylic acid isobutyl-amide

Le composé 1F (1,15 g, 2,25 mmol) en solution dans le DMF (91 ml) est agité en présence de résine PS-carbodiimide (2,86 g, 3,0 mmol, charge 1,05 mmol/g) et d'HOBt (0,34 g, 2,55 mmol), puis après 30 minutes 10 le milieu est traité avec de l'isobutylamine (150 µl, 1,5 mmol) à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite traité avec de la résine MP-carbonate (2,64 mmol/g) (2,84 g, 7,5 mmol) en présence de CH₂Cl₂ (60 ml), à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu est filtré et les résines sont lavées successivement avec du CH₂Cl₂ et du DMF. 15 Les filtrats sont rassemblés et évaporés à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élue par un mélange CH₂Cl₂ / Acétone 1/1 puis CH₂Cl₂ / Acétone 1/2. Le produit isolé sous forme de base (834 mg, 66%) est mis en solution dans l'acetonitrile (10 ml) et traité avec de l'acide trifluoroacétique (125 µl, 1,63 mmol) à température ambiante 20 pendant 45 minutes. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et lyophilisé. Le produit 1 est isolé en tant que sel de trifluoroacétate, sous la forme d'un solide blanc (1,00 g, 100 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 0,85 (m, 2H) ; 0,89 (d, 6H) ; 1,06 (t, 1H) ; 1,23-1,38 (m, 2H) ; 1,49 (large d, 1H) ; 1,58 (large d, 4H) ; 1,83 (m, 1H) ; 2,06 (m, 1H) ; 3,09 (t, 2H) ; 4,86 (s, 2H) ; 5,54 (s, 2H) ; 7,15-7,18 (m, 2H) ; 7,30 (d, 2H) ; 7,42 (d, 3H) ; 7,89 (d, 2H) ; 7,94 (d, 2H) ; 8,52 (t, 1H) ; 9,10 (s, 1H).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 564 (M+H⁺)

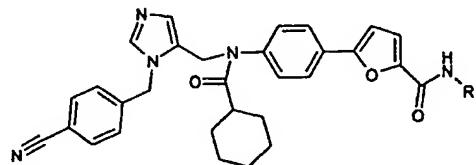
Analyse élémentaire : C₃₄H₃₇N₅O₃. 1,3 CF₃COOH et 1,1 H₂O

% calculés : C 60,08 ; H 5,58 ; N 9,57

% trouvés : C 60,13 ; H 5,49 ; N 9,55

Exemples 2 à 11

Les composés 2 à 11 ont été synthétisés à partir du composé 1F (50 mg, 0,098 mmol) et d'amines (0,065 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1.



Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
2		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide	590
3		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-méthylsulfanyl-éthyl)-amide	582
4		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (thiophèn-2-ylméthyl)-amide	604

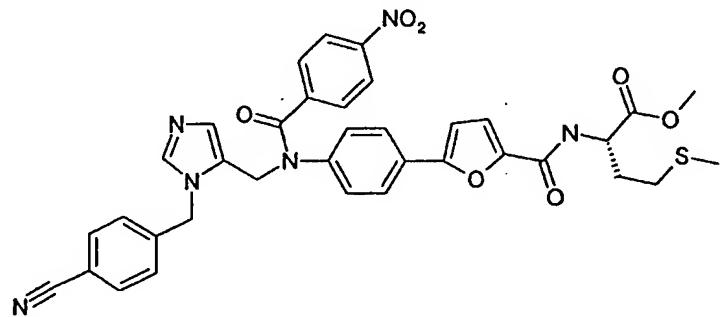
5		Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amide	576
6		Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-{4-[5-(4-méthyl-pipérazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amide	591
7		Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amide	594
8		2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl}-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester	654
9		2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl}-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid	640

10		2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl}-amino}-4-méthyl-pentanoic acid méthyl ester	636
11		2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl}-amino}-4-méthyl-pentanoic acid méthyl ester	622

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1 sur la molécule mentionnée.

Exemple 12

5 2-[(5-{{4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}-}(4-nitro-benzoyl)-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester



Exemple 12A - 5-{{4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}-}(4-nitro-benzoyl)-amino}-phényl}-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

10 Le composé 12A est préparé à partir de l'intermédiaire 1D (1 g, 2,42 mmol) traité par le chlorure de 4-nitro-benzoyle, selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1E, pour conduire au produit désiré sous la forme d'une mousse jaune (1,34 g, 98 %).

RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 3,81 (s, 3H) ; 5,07 (s, 2H) ; 5,42 (s, 2H) ; 6,78 (s, 1H) ; 7,06 (d, 2H) ; 7,14 (d, 1H) ; 7,22 (d, 2H) ; 7,39-7,42 (m, 3H) ; 7,59 (d, 2H) ; 7,79 (s, 1H) ; 7,83 (d, 2H) ; 8,04 (d, 2H)

Spectre de masse (ESI +) : m/z 562 (M+H⁺)

5 Exemple 12B - 5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid

Le composé 12B est préparé à partir de l'intermédiaire 12A (1,34 g, 2,38 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1F (1,3g, 100 %).

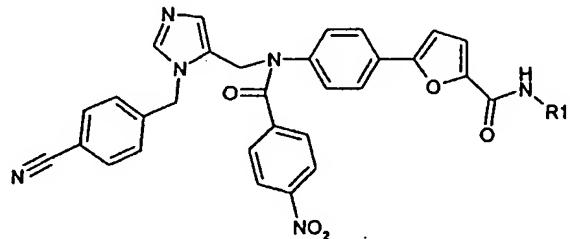
10 Exemple 12 - [(5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyracid méthyl ester

Le composé 12 est préparé à partir de l'intermédiaire 12B (0,05 g, 0,091 mmol), traité avec le chlorhydrate de la L-méthionine (0,061 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 1.

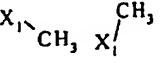
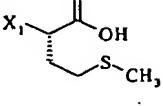
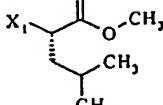
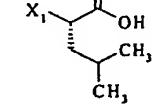
Spectre de masse (ESI +) : m/z 693 (M+H⁺)

Exemples 13 à 22

Les composés 13 à 22 ont été synthétisés à partir du composé 20 12B (50 mg, 0,091 mmol), traité avec différentes amines (0,061 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1.



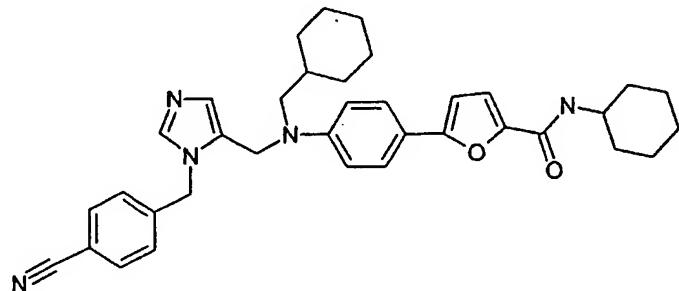
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
13		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide	629
14		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide	603
15		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide	643
16		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-methylsulfanyl-ethyl)-amide	621
17		N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-4-nitro-N-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide	615
18		N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-4-nitro-N-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide	633

19		5-{{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid diméthylamide	575
20		2-[(5-{{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid	679
21		2-[(5-{{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthyl-pentanoic acid méthyl ester	675
22		2-[(5-{{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthyl-pentanoic acid	661

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

Exemple 23

5-{{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide



Exemple 23A - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

L'intermédiaire 1D (1 g, 2,42 mmol) en solution dans le 1,2-DCE (15 ml) en présence de NaBH(OAc)₃ (2,46 g, 12,34 mmol) et d'acide acétique (1,3 ml, 24,20 mmol) est traité avec le cyclohexanecarboxaldehyde (1,47 ml, 12,1 mmol) à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂, lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ jusqu'à pH basique, lavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec.

Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par un mélange CH₂Cl₂ / Acétone 1/1. Le produit 23A est isolé sous la forme d'une mousse marron (1,13 g, 92%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 0,78-0,81 (m, 2H) ; 1,08 (large s, 3H) ; 1,52-1,61 (m, 6H) ; 2,99 (d, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 4,37 (s, 2H) ; 5,34 (s, 2H) ; 6,62-6,68 (m, 3H) ; 6,84 (d, 1H) ; 7,15 (d, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,51 (d, 2H) ; 7,79 (s, 1H) ; 7,83 (d, 2H).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 509 (M+H⁺)

Exemple 23B - (5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid

Le composé 23B est préparé à partir de l'intermédiaire 23A (1,13 g, 2,22 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1F (0,830 g, 76 %).

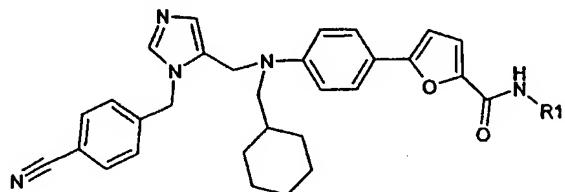
Exemple 23 - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide

Le composé 23 est préparé à partir de l'intermédiaire 23B (0,050 g, 0,101 mmol), traité avec la cyclohexylamine (0,067 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 1.

Spectre de masse (ESI +) : m/z 576 (M+H⁺)

Exemples 24 à 40

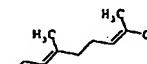
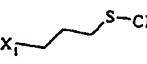
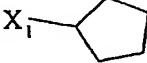
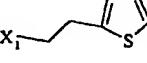
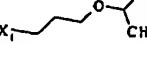
Les composés 24 à 40 ont été synthétisés à partir du composé 23B (50 mg, 0,101 mmol), traité avec différentes amines (0,067 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1.



5

Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
24		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide	550
25		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-methylsulfanyl-ethyl)-amide	568
26		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide	590
27		4-{5-[(cyclohexylmethyl)-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino]-méthyl}-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	562

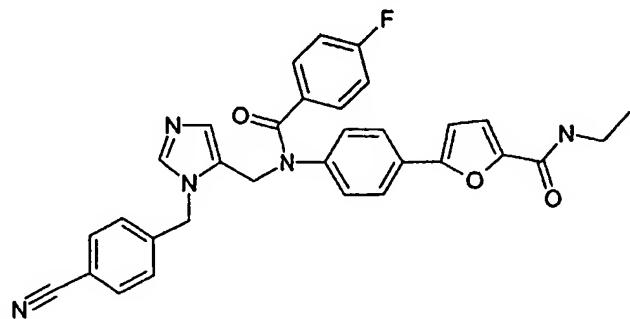
28		4-{5-[(cyclohexylmethyl-{4-[5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	577
29		4-{5-[(cyclohexylmethyl-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	580
30		2-{[5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester	640
31		2-{[5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid	626
32		2-{[5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthyl-pentanoic acid méthyl ester	622
33		2-{[5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthyl-pentanoic acid	608
34		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylmethyl-amino}-	522

		phényl)-furan-2-carboxylic acid ethylamide	
35		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid pentylamide	564
36		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (3,7-diméthyl-octa-2,6-diényl)-amide	630
37		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (3-méthylsulfanyl-propyl)-amide	582
38		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid cyclopentylamide	562
39		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide	604
40		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (3-isopropoxy-propyl)-amide	594

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1 sur la molécule mentionnée.

Exemple 41

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid ethylamide



5 Exemple 41A - 5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

Le composé 41A est préparé à partir de l'intermédiaire 1D (1,5 g, 3,63 mmol), traité par le chlorure de 4-fluoro-benzoyle (3,54 ml, 29,04 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1E (1,74g, 89 %)

RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 3,70 (s, 3H) ; 5,05 (s, 2H) ; 5,41 (s, 2H) ; 6,75 (s, 1H) ; 6,99-7,05 (m, 4H) ; 7,13 (d, 1H) ; 7,18-7,21 (m, 4H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,60 (d, 2H) ; 7,77 (s, 1H) ; 7,82 (d, 2H).

15 Exemple 41B - 5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid

Le composé 41B est préparé à partir de l'intermédiaire 41A (1g, 1,87 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1F (0,89 g, 92 %).

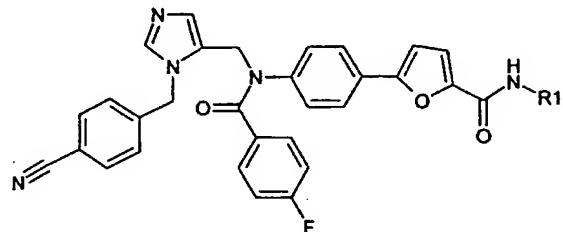
Exemple 41 - 5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid ethylamide

Le composé 41 est préparé à partir de l'intermédiaire 41B (0,050 g, 0,096 mmol), traité par l'éthylamine (0,064 mmol) selon les 5 conditions utilisées pour la préparation du composé 1.

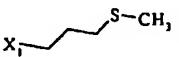
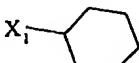
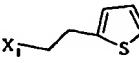
Spectre de masse (ESI +) : m/z 548 (M+H⁺)

Exemples 42 à 48

Les composés 42 à 48 ont été synthétisés à partir du composé 10 41B (50 mg, 0,096 mmol), traité par différentes amines (0,064 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1.



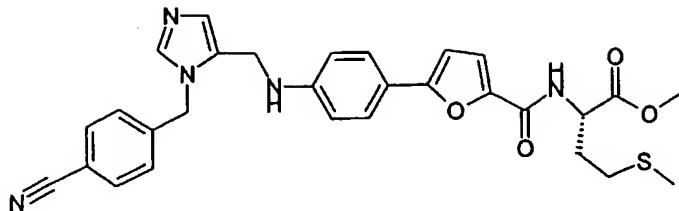
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) ⁺
42		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid pentylamide	590
43		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (3,7-diméthyl-octa-2,6-diényl)-amide	656

44		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (3-méthylsulfanyl-propyl)-amide	608
45		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclopentylamide	588
46		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide	602
47		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide	630
48		5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (3-isopropoxy-propyl)-amide	620

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

Exemple 49

5 2-{{5-(4-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester.



Exemple 49A - 4-méthylsulfanyl-2-{{[5-(4-nitro-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}- butyric acid méthyl ester

L'acide 5-(4-nitro-phenyl)-furan-2-carboxylique (4,5 g, 5 19,29 mmol), en solution dans le CH₂Cl₂ (270 ml), est traité par de l'EDC (4,07 g, 21,23 mmol) et du HOOBt (3,5 g, 21,23 mmol) à température ambiante pendant 1 heure. Une solution de chlorhydrate de L-méthionine (4,23 g, 21,23 mmol) dans le CH₂Cl₂ (113 ml) préalablement désalifiée par traitement avec de la diisopropyléthylamine (6,7 ml, 38,59 mmol) est alors 10 additionnée. Après 17 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué au CH₂Cl₂, lavé successivement à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur silice, éluée par un mélange CH₂Cl₂ / Acétone 90/1. Le produit 49A est isolé sous la 15 forme d'un sirop (5,28 g, 72 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,08-2,19 (m, 5H) ; 2,54-2,73 (m, 2H) ; 3,69 (s, 3H) ; 4,65 (dd, 1H) ; 7,34 (d, 1H) ; 7,46 (d, 1H) ; 8,20 (d, 2H) ; 8,35 (d, 2H) ; 8,99 (d, 1H).

20 Exemple 49B - 2-{{[5-(4-amino-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl- butyric acid méthyl ester

Le composé 49A (5,28 g, 13,95 mmol), en solution dans le méthanol (179 ml) en présence de palladium sur charbon (quantité catalytique), est traité par de l'hydrogène (pression atmosphérique). Après 25 17 heures d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est filtré sur céléite. La céléite est lavée successivement avec du CH₂Cl₂, du méthanol et

de l'acétate d'éthyle. Les filtrats sont rassemblés et évaporés à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur silice éluée par un mélange CH_2Cl_2 / Acétone 20/1. Le produit 49B est isolé sous forme d'une mousse jaune (3,73 g, 77 %).

5 RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,06-2,11 (m, 5H) ; 2,55-2,63 (m, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; 4,60 (dd, 1H) ; 5,51 (s, 2H) ; 6,47 (d, 2H) ; 6,72 (d, 1H) ; 7,15 (d, 1H) ; 7,59 (d, 2H) ; 8,61 (d, 1H).

10 Exemple 49 - 2-{{[5-(4-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

15 Le composé 49B (3,73 g, 10,70 mmol) en solution dans le 1,2 DCE (50 ml) en présence d'acide acétique (3,3 ml, 64,23 mmol) et du composé 1C (2,261 g, 10,70 mmol) est traité par le $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,5 g, 11,77 mmol). Après 17 heures d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est 20 dilué à l'acétate d'éthyle, basifié avec une solution saturée de NaHCO_3 , lavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH_2Cl_2 / Acétone 1/1. Le produit 49 est isolé sous forme de mousse jaune pâle (3,53 g, 61 %).

25 RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,62-2,11 (m, 5H) ; 2,56-2,63 (m, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; 4,12 (d, 2H) ; 4,59 (dd, 1H) ; 5,38 (s, 2H) ; 6,35 (t, 1H) ; 6,59 (d, 2H) ; 6,75 (d, 1H) ; 6,95 (s, 1H) ; 7,16 (d, 1H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,61 (d, 2H) ; 7,76 (s, 1H) ; 7,81 (d, 2H) ; 8,62 (d, 1H).

25 Spectre de masse (ESI +) : m/z 544 (M+H⁺)

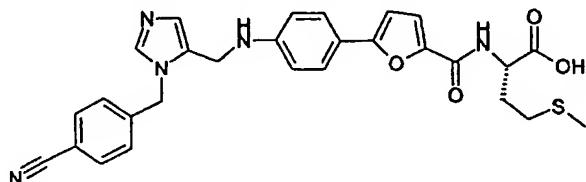
Analyse élémentaire : $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_1.0,5\text{ H}_2\text{O}$

% calculés : C 63,03 ; H 5,47 ; N 12,67

% trouvés : C 62,72 ; H 5,41 ; N 12,40

Exemple 50

2-{{5-(4-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid



5 Le composé 49 (0,5 g, 0,919 mmol) en solution dans le THF (8,5 ml) est traité par un solution 1M de LiOH (1,84 ml, 1,84 mmol) à température ambiante. Après 17 heures d'agitation le milieu réactionnel est dilué au CH₂Cl₂ et acidifié avec une solution d'HCl 1M. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec. Le sirop obtenu est purifié par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H₂O/CH₃CN (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min). Le composé 50 est lyophilisé et isolé en tant que sel de trifluoroacétate sous la forme d'une poudre jaune (0,132 g, 22 %).

10

15 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,04-2,11 (m, 5H) ; 4,28 (s, 2H) ; 4,49-4,55 (m, 1H) ; 5,62 (s, 2H) ; 6,52 (large s, 1H) ; 6,59 (d, 2H) ; 6,77 (d, 1H) ; 7,17 (d, 1H) ; 7,46 (d, 2H) ; 7,62-7,65 (m, 3H) ; 7,89 (d, 2H) ; 8,49 (d, 1H) ; 9,13 (s, 1H) ; 12,86 (large s, 1H).

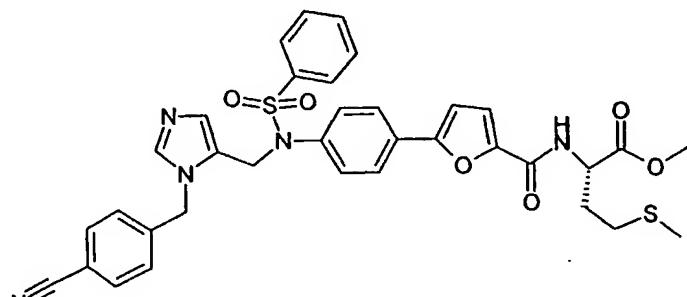
Spectre de masse (ESI +) : m/z 530 (M+H⁺)

Analyse élémentaire : C₂₈H₂₇N₅O₄S₁.0,3 H₂O. 1 CF₃COOH

20 % calculés : C 55,52 ; H 4,44 ; N 10,79
% trouvés : C 55,78 ; H 3,98 ; N 10,82

Exemple 51

2-{{5-(4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester



5

Le composé 49 (2 g, 3,68 mmol) est traité par le chlorure de benzène sulfonyle (0,702 ml, 5,52 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1E. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH₂Cl₂/Acétone 2/1. Le produit 51 est isolé sous forme de mousse blanche (1,92 g, 76 %).

10 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,06-2,09 (m, 5H) ; 2,55-2,61 (m, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 4,61 (dd, 1H) ; 4,74 (s, 2H) ; 5,44 (s, 2H) ; 6,65 (s, 1H) ; 6,91 (d, 2H) ; 7,11 (d, 1H) ; 7,22 (d, 1H) ; 7,30 (d, 2H) ; 7,52 (d, 2H) ; 15 7,59 (t, 2H) ; 7,70-7,77 (m, 4H) ; 7,89 (d, 2H) ; 8,79 (d, 1H).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 684 (M+H⁺)

Analyse élémentaire : C₃₅H₃₃N₅O₆S₂·0,45 H₂O

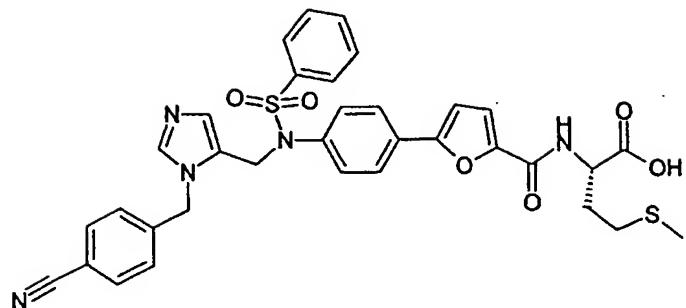
% calculés : C 60,76 ; H 4,96 ; N 10,12

% trouvés : C 60,51 ; H 5,00 ; N 9,91

20

Exemple 52

2-{{5-(4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid.



Le composé 52 a été synthétisé à partir du composé 51 (1,42 g, 2,07 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 50. Il est isolé en tant que sel de trifluoroacétate sous la forme d'un solide 5 (1,2 g, 74 %).

10 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,04-2,10 (m, 5H) ; 2,52-2,59 (m, 2H) ; 4,51-4,56 (m, 1H) ; 4,83 (s, 2H) ; 5,57 (s, 2H) ; 6,92 (d, 2H) ; 7,13 (d, 2H) ; 7,22 (d, 1H) ; 7,41 (d, 2H) ; 7,52 (d, 2H) ; 7,61 (t, 2H) ; 7,72-7,79 (m, 3H) ; 7,93 (d, 2H) ; 8,58 (large s, 1H) ; 8,68 (d, 1H) ; 12,60 (large s, 1H).

10 Spectre de masse (ESI +) : m/z 670 (M+H⁺)

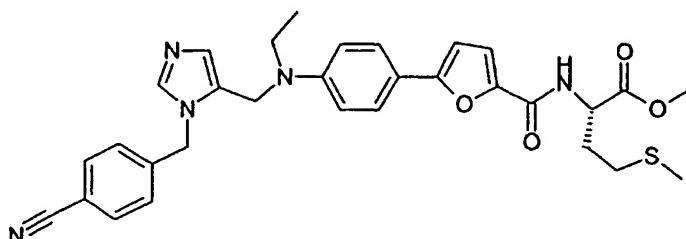
Analyse élémentaire : C₃₄H₃₁N₅O₆S₂.0,7 H₂O. 1CF₃COOH

% calculés : C 54,29 ; H 4,23 ; N 8,79

% trouvés : C 53,92 ; H 3,84 ; N 8,61

15 Exemple 53

2-{{[5-(4-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-ethyl-amino}-phényl}-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester.

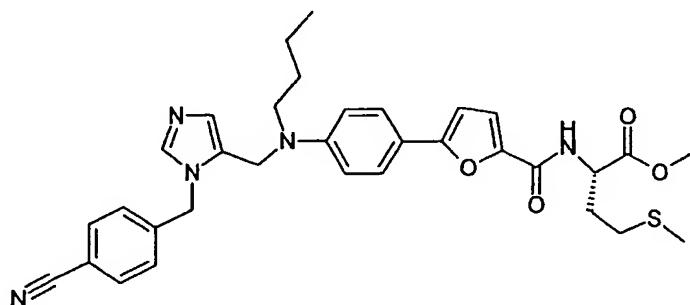


Le composé 49 (0,10 g, 0,184 mmol) en présence d'acide acétique (0,096 ml, 1,84 mmol) et du [1,3,5]-trioxane (0,083 g, 0,92 mmol) est traité par le NaBH(OAc)₃ (0,199 g, 0,94 mmol) à 50°C selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 23A. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH₂Cl₂ / Acétone 1/1. Le produit 53 est isolé sous la forme d'un sirop (0,024 g, 24 %).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 572 (M+H⁺)

10 Exemple 54

Le 2-{{[5-(4-{butyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester.

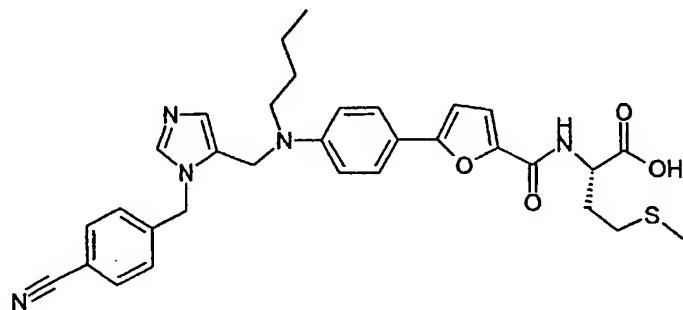


Le composé 54 a été synthétisé à partir du composé 49 (0,10 g, 15 0,18 mmol) et du n-butyraldéhyde (0,081ml, 0,92 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 53. Le produit 54 est isolé sous forme de sirop (0,069 g, 63 %)

Spectre de masse (ESI +) : m/z 600 (M+H⁺)

Exemple 55

2-{{5-(4-{butyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid

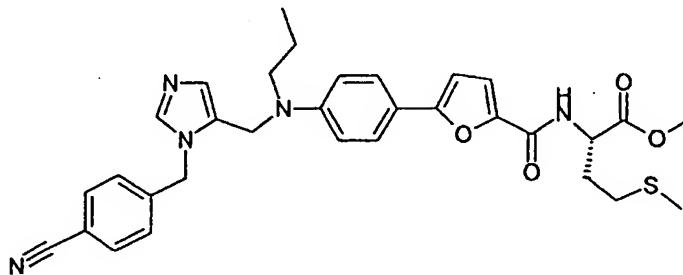


5 Le composé 55 a été synthétisé à partir du composé 54 (0,049 g, 0,082 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 50. Le produit 55 est isolé sans purification (0,031 g, 65 %)

Spectre de masse (ESI +) : m/z 586 (M+H⁺)

Exemple 56

2-{{5-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-propyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester



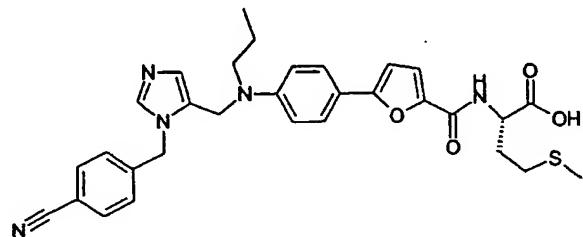
10 Le composé 56 a été synthétisé à partir du composé 49 (0,10 g, 0,18 mmol) et de propionaldéhyde (0,067ml, 0,92 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 53. Le produit 56 est isolé sous forme de sirop (0,060 g, 56 %).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 586 (M+H⁺)

Exemple 57

2-{{5-({4-((3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-propyl-amino)-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid

5

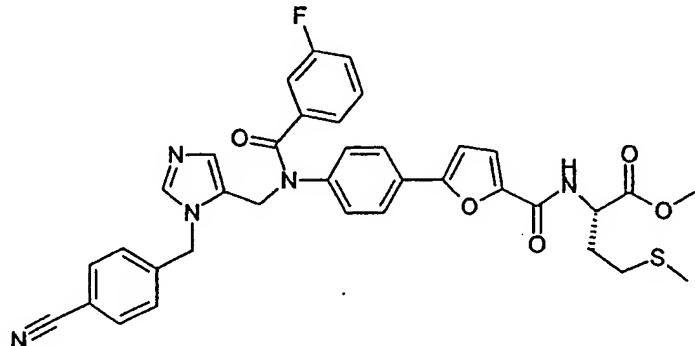


Le composé 57 a été synthétisé à partir du composé 56 (0,040 g, 0,068 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 50. Le produit 57 est isolé sans purification (0,022 g, 56 %).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 572 (M+H⁺)

10 Exemple 58

2-{{5-({4-((3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-3-fluoro-benzoyl)-amino)-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

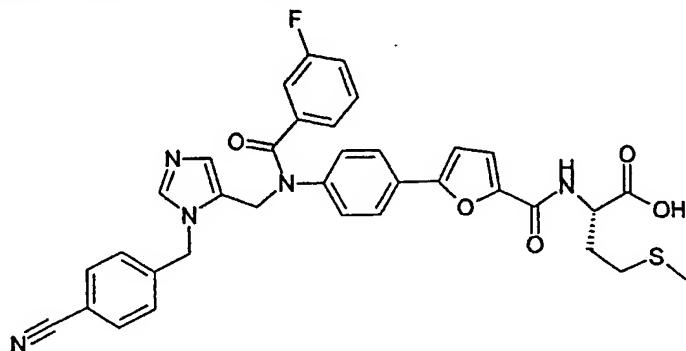


15 Le composé 58 a été synthétisé à partir du composé 49 (0,150 g, 0,27 mmol) et du chlorure du 3-fluoro-benzoyle (0,269 ml, 2,21 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1E. Le produit 58 est isolé sous forme de sirop (0,134 g, 74 %).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 666 (M+H⁺).

Exemple 59

2-[(5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (3-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid.

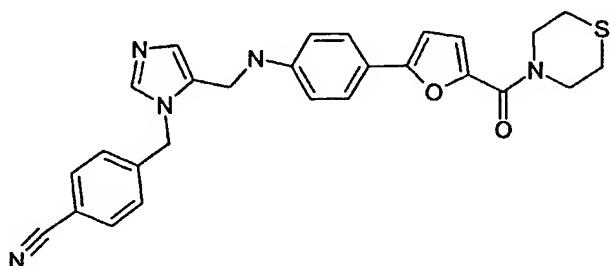


5 Le composé 59 a été synthétisé à partir du composé 58 (0,075 g, 0,11 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 50 (0,070 g, 96 %).

Spectre de masse (ESI -) : m/z 650 (M-H⁺).

Exemple 60

10 4-[5-({4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phénylamino}-méthyl)-imidazol-1-ylméthyl]-benzonitrile

Exemple 60A - [5-(4-nitro-phényl)-furan-2-yl]-thiomorpholin-4-yl-methanone

15 L'acide 5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carboxylique (3 g, 12,86 mmol) est traité avec la thiomorpholine (1,42 ml, 14,15 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 49B. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange

CH₂Cl₂ / Acétone 2/1. Le produit 60A est isolé sous la forme d'un sirop (3,26 g, 80 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,75 (large s, 4H) ; 3,94 (large s, 4H) ; 7,18 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 8,02 (d, 2H) ; 8,31 (d, 2H).

5

Exemple 60B - [5-(4-amino-phényl)-furan-2-yl]-thiomorpholin-4-yl-methanone

Le composé 60A (3,26 g, 10,25 mmol) est traité par le chlorure d'étain dihydraté (SnCl₂.2H₂O) (11,57 g, 51,25 mmol), selon les conditions 10 utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 49A. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH₂Cl₂ / Acétone 3/1. Le produit 60B est isolé sous la forme de cristaux jaune (2,77 g, 94 %).

15 Exemple 60 - 4-[5-(4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phénylamino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl]-benzonitrile

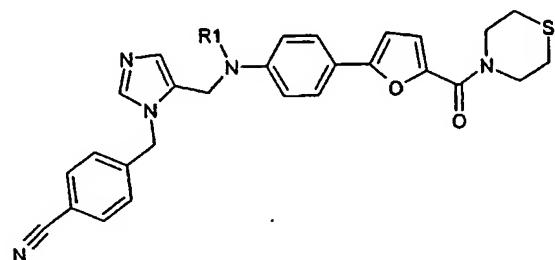
Le composé 60 est préparé à partir du composé 60B (2,33 g, 8,09 mmol) et du composé 1C (1,71 g, 8,09 mmol), selon les conditions 20 utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1D. Le produit 60 est isolé sous forme de mousse marron (2,91 g, 74 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,72 (t, 4H) ; 3,94 (large s, 4H) ; 4,12 (d, 2H) ; 5,37 (s, 2H) ; 6,33 (t, 1H) ; 6,57 (d, 2H) ; 6,73 (d, 1H) ; 6,94 (s, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; 7,24 (d, 2H) ; 7,44 (d, 2H) ; 7,76 (s, 1H) ; 7,80 (d, 2H).

25 Exemples 61 à 64

Les composés 61 à 64 ont été synthétisés à partir du composé 60 (0,060 g, 0,124 mmol), traité par différents chlorures d'acides (0,99 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1E. Les sirops obtenus sont purifiés par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100 mm, débit

30 ml/min, λ 230 nm, gradient H₂O/CH₃CN (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) sauf pour le produit 64 et isolés en tant que sels de trifluoroacétate.

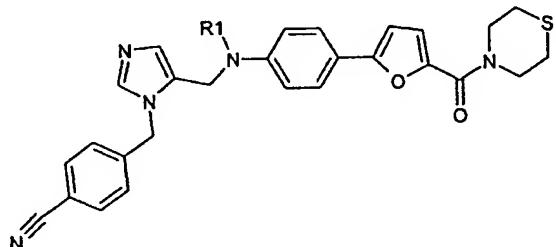


Exemple	R ₁	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) ⁺
61		<i>N</i> -[3-(4-Cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]- <i>N</i> {4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide	578
62		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro- <i>N</i> {4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide	606
63		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-3-methoxy- <i>N</i> {4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide	618
64		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]- <i>N</i> {4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzènesulfonamide	624

5 X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

Exemples 65 à 68

Les composés 65 à 68 ont été synthétisés à partir du composé 60 (0,060 g, 0,124 mmol), traité par différents aldéhydes (0,62 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1D.



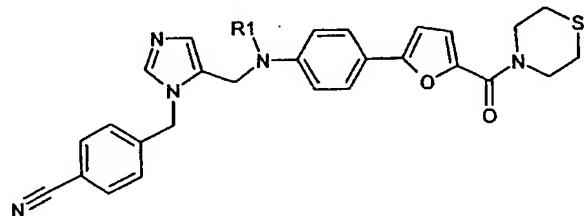
5

Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
65		4-{5-[(Ethyl-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	512
66		4-{5-[(Propyl-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	526
67		4-{5-[(Butyl-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	540
68		4-{5-[((3-Fluoro-benzyl)-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	592

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1 sur la molécule mentionnée.

Exemples 69 à 72

5 Les composés 69 à 72 ont été synthétisés à partir du composé 60 (0,1 g, 0,21 mmol) en solution dans le 1,2 DCE (2ml) traité avec différents isocyanates ou isothiocyanates (0,63 mmol) à 50°C. Après 24 heures d'agitation les milieux réactionnels sont dilués à l'acétate d'éthyle, lavés à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Les phases organiques sont 10 séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées à sec. Les sirops obtenus sont purifiés par chromatographie préparative (sauf pour le produit 69).



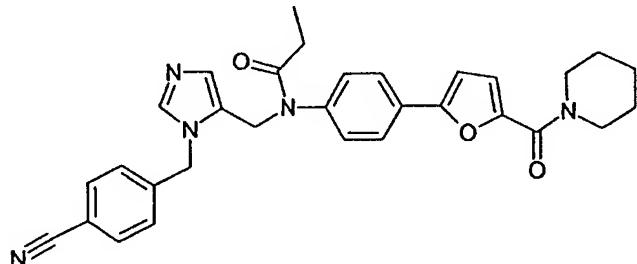
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse ($M+H$) ⁺
69		1-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-3-propyl-1-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-urée	569
70		1-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-3-(2-méthylsulfanyl-phényl)-1-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-urée	649

71		1-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-cyclohexylmethyl-1-[4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl]-thiouurée	639
72		1-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-(2-fluoro-phényl)-1-[4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl]-thiouurée	637

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1 sur la molécule mentionnée.

Exemple 73

5 N -[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]- N -{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-propionamide



Exemple 73A - [5-(4-nitro-phényl)-furan-2-yl]-pipéridin-1-yl-methanone

L'acide 5-(4-nitro-phényl)-furan-2-carboxylique (3 g, 12,86 mmol)

10 est traité par la pipéridine (1,4 ml, 14,15 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 49A. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH_2Cl_2 /Acétone 2/1. Le produit 73A est isolé sous la forme d'un sirop (3,14 g, 81%).

Exemple 73B - [5-(4-amino-phényl)-furan-2-yl]-pipéridin-1-yl-methanone

Le composé 73A (3,14 g, 10,44 mmol) est traité par le chlorure d'étain dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (11,78 g, 52,20 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1B pendant 17 heures. Le sirop obtenu 5 est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acétone}$ 3/1. Le produit 73B est isolé sous la forme d'un sirop (2,66 g, 94%).

Exemple 73C - 4-[5-(4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phénylamino)-10 méthyl]-imidazol-1-ylméthyl]-benzonitrile

Le composé 73B (1,48 g, 5,48 mmol) est traité par le composé 1C (1,16 g, 5,48 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1D. Le produit 73C est isolé sous forme de mousse marron (1,74 g, 68 %).

Exemple 73 - N -[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl] N -{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-propionamide

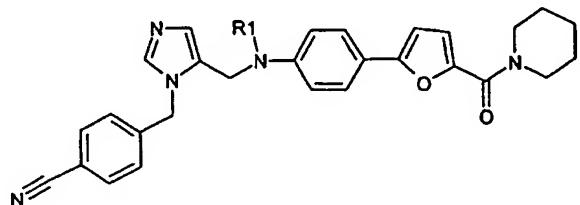
Le composé 73 a été synthétisé à partir du composé 73C (0,060 g, 0,129 mmol) traité avec le chlorure de propionyle (0,090 ml, 1,03 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1E. Le produit 73 est isolé sous forme d'un sirop (0,070 g, 100 %).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 522 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Exemples 74 à 79

Les composés 74 à 79 ont été synthétisés à partir du composé 25 73C (0,060g, 0,129 mmol) traité avec différents chlorures d'acides (1,032 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 73. Les composés 76 à 78 ont été purifiés par HPLC préparative (C_{18} , 25 x

100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolés en tant que sels de trifluoroacétate.



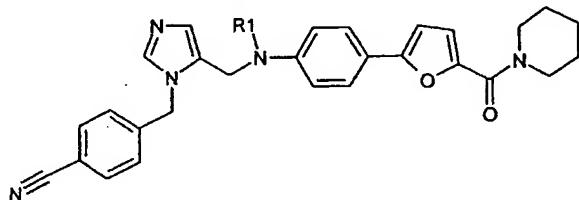
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
74		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]- <i>N</i> -{4-[5-(1-piperidinyl)-furan-2-yl]-phenyl}-butyramide	536
75		Pentanoic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-{4-[5-(1-piperidinyl)-furan-2-yl]-phenyl}-amide	550
76		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]- <i>N</i> -{4-[5-(1-piperidinyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzamide	570
77		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro- <i>N</i> -{4-[5-(1-piperidinyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzamide	588
78		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-3-methoxy- <i>N</i> -{4-[5-(1-piperidinyl)-furan-2-yl]-phenyl}-benzamide	600

79		<i>N</i> -[3-(4-Cyano-benzyl)-3 <i>H</i> imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> {4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzènesulfonamide	606
----	--	--	-----

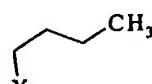
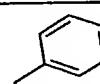
X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1 sur la molécule mentionnée.

Exemples 80 à 84

5 Les composés 80 à 84 ont été synthétisés à partir du composé 73C (0,060 g, 0,129 mmol) traité par différents aldéhydes (0,62 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 1D. Les produits 80, 83 et 84 ont été purifiés par HPLC préparative (C_{18} , 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H_2O/CH_3CN (+ 0,05 % TFA) 10 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolés en tant que sels de trifluoroacétate.



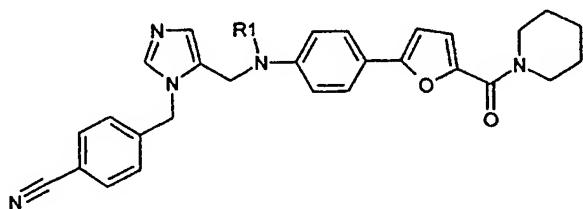
Exemple	R_1	Nom des composés	Spectre de masse ($M+H$) ⁺
80		4-{5-[(ethyl-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	494
81		4-{5-[(propyl-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-	508

		benzonitrile	
82		4-{5-[(butyl-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	522
83		4-{5-[(benzyl-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	556
84		4-{5-[((3-fluoro-benzyl)-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	574

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1 sur la molécule mentionnée.

Exemples 85 à 87

5 Les composés 85 à 87 ont été synthétisés à partir du composé
 73C (0,060 g, 0,129 mmol) traité avec différents isocyanates ou
 isothiocyanates (1,03 mmol), selon les conditions utilisées pour synthétiser
 les produits 69 à 72. Les produits sont purifiés par HPLC préparative (C_{18} ,
 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient $H_2O/CH_3CN (+ 0,05 \%$
 10 TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolés en tant que sels de
 trifluoroacétate.

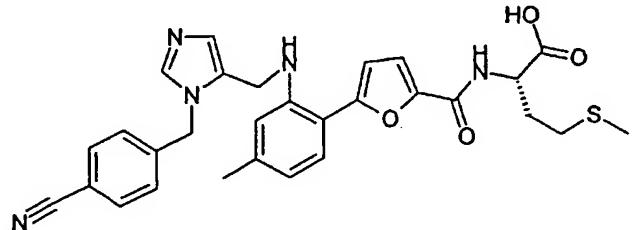


Exemple	R ₁	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) ⁺
85		1-[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> imidazol-4-ylméthyl]-1-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-3-propylurée	551
86		1-[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> imidazol-4-ylméthyl]-3-(2-méthylsulfanyl-phényl)-1-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-urée	631
87		1-[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> imidazol-4-ylméthyl]-3-(2-fluoro-phényl)-1-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-thiourée	619

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

Exemple 88

5 2-{{[5-(2-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-amino}-4-méthyl-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid



Exemple 88A - 2-{[5-(4-méthyl-2-nitro-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

L'acide 5-(4-méthyl-2-nitro-phényl)-furan-2-carboxylique (2,5 g, 10,11 mmol) est traité par le chlorhydrate de l'ester méthyle de la L-5 méthionine (2,22 g, 11,12 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 49A. Le produit 88A est isolé sous la forme d'un sirop orange (3,82 g, 96 %).

RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,03-2,08 (m, 5H) ; 2,44 (s, 3H) ; 2,54-2,60 (m, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; 4,54-4,60 (m, 1H) ; 6,84 (d, 1H) ; 7,30 (d, 10 1H) ; 7,63 (d, 1H) ; 7,82 (s, 1H) ; 7,86 (d, 1H) ; 8,70 (d, 1H).

Exemple 88B - 2-{[5-(2-amino-4-méthyl-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

Le composé 88A (3,82 g, 9,73 mmol), en solution dans le 15 méthanol (140 ml) en présence de palladium sur charbon (quantité catalytique), est traité avec de l'hydrogène sous pression atmosphérique, selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 49B. Le produit 88B est isolé sous la forme d'un sirop jaune (2,02 g, 57 %).

RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,04-2,09 (m, 5H) ; 2,20 (s, 3H) ; 2,52-2,62 (m, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; 4,55-4,64 (m, 1H) ; 5,44 (s, 2H) ; 6,49 (d, 20 1H) ; 6,64 (s, 1H) ; 6,83 (d, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,51 (d, 1H) ; 8,72 (d, 1H).

Exemple 88C - 2-{[5-(2-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl]méthyl]-amino}-4-méthyl-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

Le composé 88B (1,03 g, 2,84 mmol) est traité par le composé 1C (0,60 g, 2,84 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 49, à 50°C pendant 3 heures. Le produit 88C est isolé sous forme de mousse blanche (0,74 g, 47 %).

RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,05-2,09 (m, 5H) ; 2,22 (s, 3H) ; 2,54-2,62 (m, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; 4,26 (d, 2H) ; 4,57-4,62 (m, 1H) ; 5,41 (s, 2H) ; 5,62 (t, 1H) ; 6,53-5,56 (m, 2H) ; 6,64 (d, 1H) ; 6,98 (s, 1H) ; 7,14-7,17 (m, 2H) ; 7,23 (d, 1H) ; 7,48 (d, 1H) ; 7,65-7,68 (m, 2H) ; 7,74 (s, 1H) ; 8,66-8,71 (m, 1H).

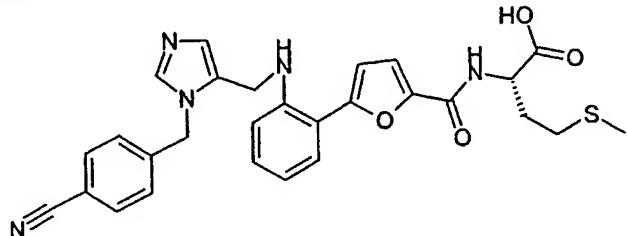
Exemple 88 - 2-{[5-(2-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-4-méthyl-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid

Le composé 88 (0,15 g, 0,27 mmol) est traité par une solution 1M d'hydroxyde de lithium (0,55 ml, 0,55 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 50. Le produit 88 est isolé sous la forme d'un sirop (0,033 g, 15 %).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 544 (M+H⁺)

Exemple 89

15 2-{[5-(2-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid



Exemple 89A - 4-méthylsulfanyl-2-{[5-(2-nitro-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}- butyric acid méthyl ester

20 Le composé 89A est préparé à partir de l'acide 5-(2-nitro-phényl)-furan-2-carboxylique (2,5 g, 10,72 mmol) et du chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-méthionine (2,35 g, 11,79 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 49A. Le produit 89A est isolé sous la forme d'un sirop jaune (4,0 g, 98%).

RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,06-2,09 (m, 5H) ; 2,55-2,62 (m, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 4,55-4,61 (m, 1H) ; 6,92 (d, 1H) ; 7,33 (d, 1H) ; 7,70 (t, 1H) ; 7,82 (t, 1H) ; 7,97-8,00 (m, 2H) ; 8,73 (d, 1H).

5 Exemple 89B - 2-{{[5-(2-amino-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl- butyric acid méthyl ester

Le composé 89B est préparé à partir du composé 89A (4 g, 0,57 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 49B. Le produit 89B est isolé sous la forme d'un sirop jaune (3,04 g, 83 %).

10 RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,02-2,13 (m, 5H) ; 2,56-2,63 (m, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 4,60 (dd, 1H) ; 5,50 (s, 2H) ; 6,44 (t, 1H) ; 6,83 (d, 1H) ; 6,89 (d, 1H) ; 7,09 (t dédoublé, 1H) ; 7,27 (d, 1H) ; 7,62 (d dédoublé, 1H) ; 8,75 (d, 1H).

15 Exemple 89C - 2-{{[5-(2-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl- butyric acid méthyl ester

Le composé 89C est préparé à partir du composé 89B (0,99g, 2,84 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 49. Le produit 89C est isolé sous la forme d'une mousse beige (0,53 g, 34 %).

20 RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,03-2,11 (m, 5H) ; 2,54-2,62 (m, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 4,27 (d, 2H) ; 4,54-4,63 (m, 1H) ; 5,42 (s, 2H) ; 5,69 (t, 1H) ; 6,69-6,77 (m, 3H) ; 6,98 (s, 1H) ; 7,13-7,18 (m, 3H) ; 7,25 (d, 1H) ; 25 7,59 (d dédoublé, 1H) ; 7,66 (d, 2H) ; 7,74 (s, 1H) ; 8,70 (d, 1H).

Exemple 89 - 2-{{[5-(2-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyrique.

Le composé 89 est préparé à partir du composé 89C (0,11 g, 0,20 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 50. Le produit 89 est isolé sous la forme d'un sirop (0,086 g, 55 %) et en tant que sel de trifluoroacétate.

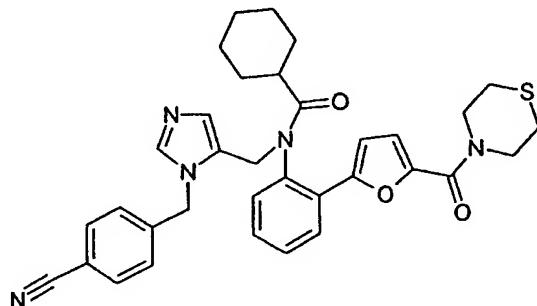
5 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,02-2,07 (m, 5H) ; 2,42-2,50 (m, 2H) ; 4,38 (s, 2H) ; 4,50-4,56 (m, 1H) ; 5,69 (s, 2H) ; 5,95 (large s, 1H) ; 6,68 (d, 1H) ; 6,77-6,79 (m, 2H) ; 7,17 (t, 1H) ; 7,28 (d, 1H) ; 7,39 (d, 2H) ; 7,63 (d, 1H) ; 7,74 (s, 1H) ; 7,79 (d, 2H) ; 8,60 (d, 1H) ; 9,22 (s, 1H).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 530 (M+H $^+$)

10

Exemple 90

Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-{2-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amide



15 Exemple 90A - [5-(2-nitro-phényl)-furan-2-yl]-thiomorpholin-4-yl-methanone

Le composé 90A est préparé à partir de l'acide 5-(2-nitro-phényl)-furan-2-carboxylique (2,5 g, 10,72 mmol) et de la thiomorpholine (1,2 ml, 11,79 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 49A. Le produit 90A est isolé sous forme d'un sirop (3,31 g, 20 97 %).

RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,50 (large s, 4H) ; 3,86 (large s, 4H) ; 7,10 (d, 1H) ; 7,17 (d, 1H) ; 7,66 (dt, 1H) ; 7,79 (dt, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 7,96 (d, 1H).

Exemple 90B - [5-(2-amino-phényl)-furan-2-yl]-thiomorpholin-4-yl-methanone

Le composé 90B est préparé à partir du composé 90A (3,3 g, 10,36 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1B. Le produit 90B est isolé sous forme d'un sirop (2,39 g, 80 %).

RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,71-2,88 (m, 4H) ; 3,94 (large s, 4H) ; 5,42 (s, 2H) ; 6,61 (t, 1H) ; 6,81 (d, 1H) ; 6,88 (d, 1H) ; 7,06-7,11 (m, 2H) ; 7,45 (dd, 1H).

10 Exemple 90C - 4-[5-(2-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phénylamino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl]-benzonitrile

Le composé 90C est préparé à partir du composé 90B (1,35 g, 4,69 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 49. Le produit 90C est isolé sous la forme d'un sirop (0,46 g, 20 %).

15 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,66-2,69 (m, 4H) ; 3,88 (large s, 4H) ; 5,42 (s, 2H) ; 5,55 (t, 1H) ; 6,68-6,75 (m, 3H) ; 6,98 (s, 1H) ; 7,08 (d, 1H) ; 7,14-7,17 (m, 3H) ; 7,30 (d, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,66 (d, 2H) ; 7,77 (s, 1H) ; 7,82 (d, 1H).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 484 (M+H $^+$).

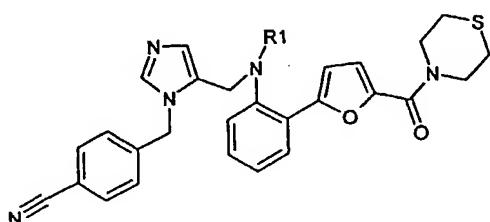
20 Exemple 90 - Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-{2-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amide

Le composé 90 a été synthétisé à partir du composé 90C (0,040 g, 0,083 mmol) traité avec le chlorure de cyclohexanecarbonyle (0,058 ml, 0,66 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1E. Le produit 90 est purifié par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H₂O / CH₃CN (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolé sous la forme d'un sirop (0,013 g, 22 %) en tant que sel de trifluoroacétate.

Spectre de masse (ESI +) : m/z 594 (M+H $^+$).

Exemples 91 à 93

Les composés 91 à 93 ont été synthétisés à partir du composé 90C (0,040g, 0,083 mmol) traité avec différents chlorures d'acide (0,66 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1E. Les produits 91 à 93 ont été purifiés par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H₂O/CH₃CN (+0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolés en tant que sels de trifluoroacétate.

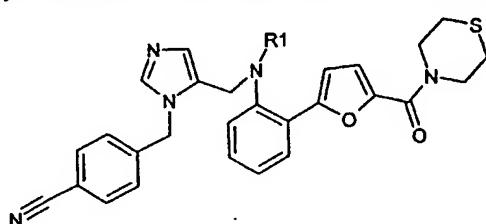


Exemple	R ₁	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) ⁺
91		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]- <i>N</i> {2-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide	588
92		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro- <i>N</i> {2-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide	606
93		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-3-methoxy- <i>N</i> {2-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide	618

10 X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

Exemples 94 à 95

Les composés 94 à 95 ont été synthétisés à partir du composé 90C (0,040 g, 0,083 mmol) traité avec différents aldéhydes (0,41 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1D. Les produits 94 à 95 ont été purifiés par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100 mm, 5 débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H₂O/CH₃CN (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolés en tant que sels de trifluoroacétate.



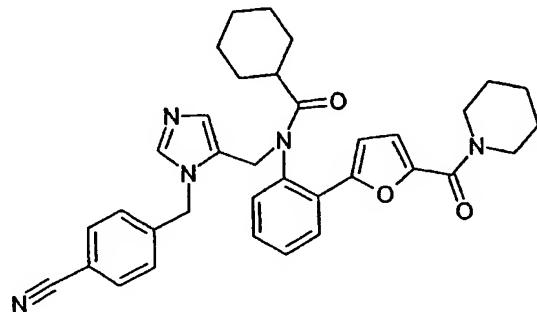
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
94		4-{5-[(propyl-{2-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	526
95		4-{5-[(butyl-{2-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	540

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la

10 molécule mentionnée.

Exemple 96

Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-{2-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amide

5 Exemple 96A - [5-(2-nitro-phényl)-furan-2-yl]-pipéridin-1-yl-methanone

Le composé 96A est préparé à partir de l'acide 5-(2-nitro-phényl)-furan-2-carboxylique (2,5 g, 10,72 mmol) et de la pipéridine (1,2 ml, 11,79 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 49A. Le produit 96A est isolé sous la forme d'une poudre 10 orange (3,01 g, 93 %).

15 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,53-1,54 (m, 4H) ; 1,61-1,64 (m, 2H) ; 3,57 (large s, 4H) ; 7,10 (dd, 2H) ; 7,65 (t, 1H) ; 7,78 (t, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 7,94 (d, 1H).

10 Exemple 96B - [5-(2-amino-phényl)-furan-2-yl]-pipéridin-1-yl-methanone

15 Le composé 96B est préparé à partir du composé 96A (3,0 g, 9,98 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1B. Le produit 96B est isolé sous forme de cristaux briques (2,25 g, 83 %).

20 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,57 (large s, 4H) ; 1,64-1,65 (m, 2H) ; 3,65 (large s, 4H) ; 5,43 (large s, 2H) ; 6,65 (t, 1H) ; 6,81 (d, 1H) ; 6,86 (d, 1H) ; 7,05-7,10 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H).

Exemple 96C - 4-[5-({2-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phénylamino}-méthyl)-imidazol-1-ylméthyl]-benzonitrile

Le composé 96C est préparé à partir du composé 96B (1,5 g, 5,54 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 49 5 (sauf que la température utilisée est de 50°C). Le produit 96C est isolé sous la forme d'un sirop (0,64 g, 25 %).

RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 1,51-1,52 (m, 4H) ; 1,62 (large d, 2H) ; 3,56-3,58 (m, 4H) ; 4,26-4,27 (m, 2H) ; 5,41 (s, 2H) ; 5,52 (t, 1H) ; 6,68-6,77 (m, 3H) ; 6,99 (s, 1H) ; 7,02 (d, 1H) ; 7,15 (d, 3H) ; 7,43 (d, 1H) ; 10 7,65 (d, 2H) ; 7,78 (s, 1H).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 466 (M+H⁺).

Exemple 96 – Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-{2-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amide

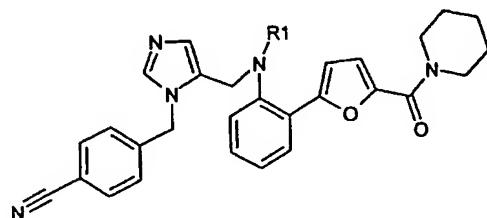
Le composé 96 a été synthétisé à partir du composé 96C (0,040 g, 15 0,086 mmol) traité avec le chlorure de cyclohexanecarbonyle (0,060 ml, 0,69 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1E. Le produit 96 est purifié par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H₂O/CH₃CN (+ 0,05 % TFA) 20 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolé sous la forme d'un sirop (0,021 g, 36 %) en tant que sel de trifluoroacétate.

Spectre de masse (ESI +) : m/z 576 (M+H⁺).

Exemples 97 à 99

Les composés 97 à 99 ont été synthétisés à partir du composé 25 96C (0,040g, 0,086 mmol) traité avec différents chlorures d'acides (0,69 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation des produits 1E. Les produits 97 à 99 ont été purifiés par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100

mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolés en tant que sels de trifluoroacétate.



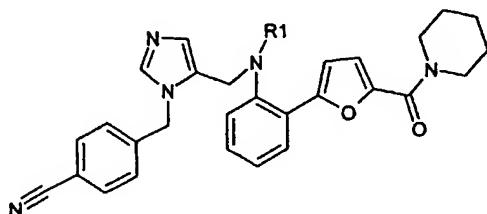
Exemple	R ₁	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) ⁺
97		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]- <i>N</i> {2-[5-(1-carbonyl-furan-2-yl)-phenyl]-benzamide}	570
98		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro- <i>N</i> {2-[5-(1-carbonyl-furan-2-yl)-phenyl]-benzamide}	588
99		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-3-methoxy- <i>N</i> {2-[5-(1-carbonyl-furan-2-yl)-phenyl]-benzamide}	600

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la 5 molécule mentionnée.

Exemples 100 à 102

Les composés 100 à 102 ont été synthétisés à partir du composé 96C (0,040 g, 0,086 mmol) traité avec différents aldéhydes (0,43 mmol) 10 selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1D. Les produits 100 à 102 ont été purifiés par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100 mm,

débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolés en tant que sels de trifluoroacétate.



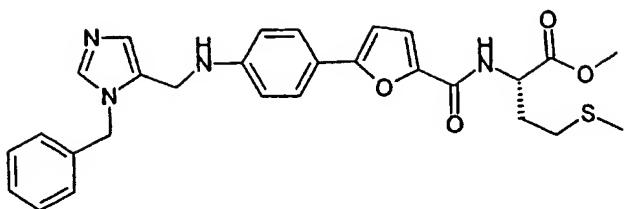
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
100		4-{5-[(ethyl-{2-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	494
101		4-{5-[(2-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl)-propyl-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	508
102		4-{5-[(butyl-{2-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile	522

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la 5 molécule mentionnée.

Exemple 103

2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

69



Exemple 103A - Acetic acid 1-trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl ester

Le (1-trityl-3H-imidazol-4-yl)-méthanol (10 g, 29,37 mmol) en solution dans la pyridine (82 ml) est traité par l'anhydride acétique (12,5 ml, 5 132,16 mmol) à température ambiante. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau et par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le produit 103A est obtenu sous la forme d'un sirop (11,23 g, 100 %).

10

Exemple 103B - Acetic acid 3-benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl ester

Le composé 103A (11,23 g, 29,36 mmol) en solution dans l'acétate d'éthyle (62 ml) est traité par le bromure de benzyle (3,35 ml, 30,83 mmol) à 65°C. Après 20 heures d'agitation le précipité formé est filtré et lavé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est chauffé à 65°C pendant 72 heures pour donner un nouveau précipité qui est filtré et lavé à l'acétate d'éthyle. Le précipité est repris au méthanol (77 ml) et chauffé 60°C. Après 3 heures d'agitation la solution est évaporée à sec, triturée à l'éther, filtrée et lavée à l'éther. Le produit 103B est isolé, en tant que bromhydrate, sous la forme de 20 cristaux (7,73 g, 85 %).

Exemple 103C - (3-benzyl-3H-imidazol-4-yl)-methanol

Le composé 103B (7,73 g, 24,84 mmol) en solution dans un mélange de THF (186 ml) et d'eau (61 ml) est traité par du LiOH (3,15 g, 25 131,65 mmol) à température ambiante. Après 3 heures d'agitation, le milieu réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau et par une solution

saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le produit 103C est obtenu sous la forme d'un sirop (4,67 g, 100 %).

5 Exemple 103D - 3-benzyl-3H-imidazole-4-carbaldehyde

Le composé 103C (4,67 g, 24,84 mmol) en solution dans le DMSO (123 ml), en présence de triéthylamine (14 ml, 99,36 mmol) est traité par le complexe SO₃-Pyridine (9,88 g, 62,10 mmol) à température ambiante. Après 2 heures d'agitation le milieu réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le produit 103D est obtenu sous la forme d'un sirop (2,73 g, 59 %).

10 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 5,52 (s, 2H) ; 7,18 (d, 2H) ; 7,26-7,35 (m, 3H) ; 7,93 (s, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 9,71 (s, 1H).

15

Exemple 103 - 2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

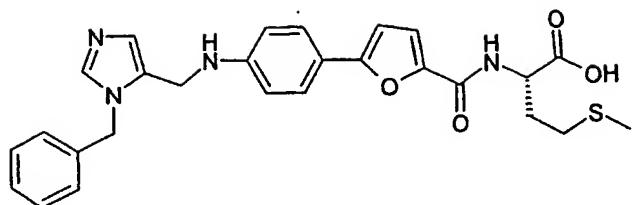
Le composé 103 est préparé à partir du composé 49B (2,84 g, 8,16 mmol) et du composé 103D (1,52 g, 8,16 mmol) selon les conditions 20 utilisées pour la préparation du composé 49 (sauf que la température utilisée est de 50°C). Le produit 103 est isolé sous la forme d'une mousse jaune (2,43 g, 58 %).

25 Spectre de masse (ESI+) : m/z 519 (M+ H⁺)

Exemple 104

2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid

71



Le composé 104 est préparé à partir du composé 103 (0,050 g, 0,096 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1F (0,041 g, 85 %).

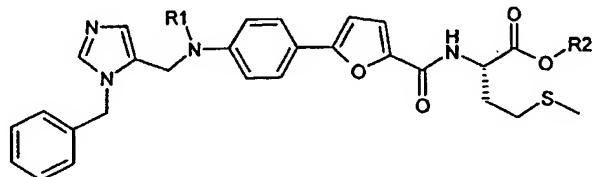
5 Spectre de masse (ESI+) : m/z 505 (M+ H⁺)

Exemples 105, 107, 109 et 111

Les composés 105, 107, 109 et 111 ont été synthétisés à partir du composé 103 (0,150g, 0,29 mmol) traité avec différents chlorures d'acides (2,31 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1E. Les produits 105, 107, 109 et 111 ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH₂Cl₂ / Acétone 1/1.

Exemples 106, 108, 110 et 112

15 Les composés 106, 108, 110 et 112 ont été synthétisés à partir des composés 105, 107, 109 et 111 (0,030 g, 0,05 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 104.



Exemple	R1	R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
105		$X_2\text{CH}_3$	2-[(5-{4-[(3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl)-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-3-méthylsulfanyl-propionic acid méthyl ester	668
106		H	2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid	654
107		$X_2\text{CH}_3$	2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-cyclohexanecarbonyl-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester	629
108		H	2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-cyclohexanecarbonyl-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid	615
109			2-[(5-{4-[benzènesulfonyl-(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phényl}-	659

		$X_2 - \text{CH}_3$	furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyrac acid méthyl ester	
110		H	2-[(5-{4-[benzènesulfonyl-(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyrac acid	645
111		$X_2 - \text{CH}_3$	2-[(5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(3-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyrac acid méthyl ester	666
112		H	2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-(3-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyrac acid	625

X_1 et X_2 représentent le(s) point(s) d'attachement des motifs R_1 et R_2 sur la molécule mentionnée.

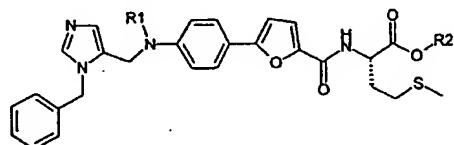
Exemples 113, 115, 117, 118, 120 et 122

5 Les composés 113, 115, 117, 118, 120 et 122 ont été synthétisés à partir du composé 103 (0,150g, 0,29 mmol) traité avec différents aldéhydes (1,45 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1D. Tous les produits ont été purifiés par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H₂O/CH₃CN (+

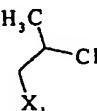
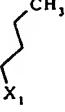
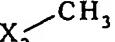
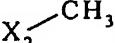
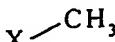
0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolés sous forme de sels de trifluoroacétate.

Exemples 114, 116, 119, 121 et 123

5 Les composés 114, 116, 119, 121 et 123 ont été synthétisés à partir des 113, 115, 117, 118, 120 et 122 (0,030g, 0,05 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 104



Exemple	R1	R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
113			2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)ethyl-amino]phenyl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-methylsulfonylbutyric acid methyl ester	547
114		H	2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)ethyl-amino]phenyl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-methylsulfonylbutyric acid	533
115			2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)isobutyl-amino]phenyl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-	575

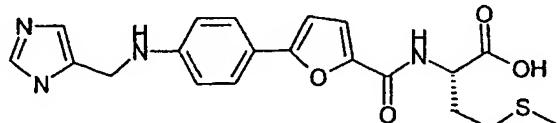
			méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester	
116		H	2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-isobutyl-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid	561
117			2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-butyl-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester	575
118			2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-propyl-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester	561
119		H	2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-propyl-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid	547
120			2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-cyclohexylmethyl-amino]-	615

			phényl)-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester	
121		H	2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-cyclohexylméthyl-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid	601
122		X_2-CH_3	2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-(3-methoxy-benzyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester	639
123		H	2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-(3-methoxy-benzyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid	623

X_1 et X_2 représentent le(s) point(s) d'attachement des motifs R_1 et R_2 sur la molécule mentionnée.

Exemple 124

5 2-[(5-{4-[(3H-Imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid



פָּרָאָנָּה וְעַלְמָן

Exemple 124A - 4-Méthylsulfanyl-2-[(5-{4-[(1-trityl-3*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino]-butyric acid méthyl ester

Le composé 124A est préparé à partir du composé 103B (0,320 g, 0,92 mmol) traité par le 1-trityl-3H-imidazole-4-carbaldehyde (0,32 g, 1,01 mmol) à température ambiante, selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1D. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acétone}$ 5/1. Le produit 124A est isolé sous la forme d'une mousse jaune (0,55 g, 89 %).

10 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,06-2,12 (m, 5H) ; 2,53-2,63 (m, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; 4,16 (d, 2H) ; 4,60 (m, 1H) ; 6,32 (t, 1H) ; 6,66 (d, 2H) ; 6,76 (d, 1H) ; 6,78 (s, 1H) ; 7,05 (d, 6H) ; 7,17 (d, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,36-7,38 (m, 9H) ; 7,62 (d, 2H) ; 8,61 (d, 1H).

15 Exemple 124B - 4-méthylsulfanyl-2-[(5-{4-[(1-trityl-3*H*imidazol-4-yl)méthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino]-butyric acid

Le composé 124B est préparé à partir du composé 124A (0,20 g, 0,29 mmol) en solution dans le THF (3,5 ml) et traité par une solution 1M de LiOH (0,59 ml, 0,59 mmol) à température ambiante. Après 17 heures d'agitation le milieu réactionnel est acidifié avec HCl 1N et évaporé à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH_2Cl_2 / Méthanol 5/1. Le produit 125B est isolé sous la forme d'un sirop (0,19 g, 97 %).

25 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,06-2,11 (m, 5H) ; 2,53-2,63 (m, 2H) ; 4,18 (s, 2H) ; 4,53 (m, 1H) ; 6,34 (large s, 1H) ; 6,67 (d, 2H) ; 6,76 (d, 1H) ; 6,83 (s, 1H) ; 7,05-7,07 (m, 6H) ; 7,17 (d, 1H) ; 7,37-7,44 (m, 10H) ; 7,62 (d, 2H) ; 8,49 (d, 1H) ; 12,74 (large s, 1H).

Exemple 124 - 2-[(5-{4-[(3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid

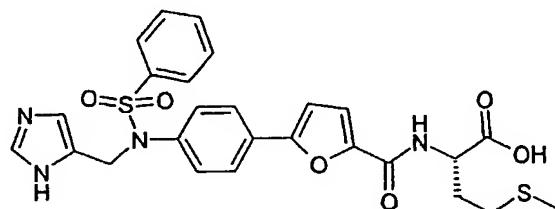
Le composé 124 est préparé à partir du composé 124B (0,19 g, 0,29 mmol), en solution dans le CH₂Cl₂ (3,5 ml), traité à température ambiante par l'acide trifluoroacétique (0,60 ml, 7,80 mmol) pendant une heure puis par le triéthylsilane (0,092 ml, 0,58 mmol). Après 30 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé à sec et cristallisé dans l'éther. Le composé 124 est récupéré, en tant que sel de trifluoroacétate, sous la forme de cristaux jaunes (0,14 g, 91 %).

10 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 2,06-2,13 (m, 5H) ; 2,54-2,62 (m, 2H) ; 4,33 (s, 2H) ; 4,53 (m, 1H) ; 6,48 (large s, 1H) ; 6,71-6,76 (m, 3H) ; 7,16 (d, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 7,65 (d, 2H) ; 8,48 (d, 1H) ; 8,54 (s, 1H).

Spectre de masse (ESI -) : m/z 413 (M- H⁺).

15 Exemple 125

2-[(5-{4-[benzènesulfonyl-(3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid



20 Exemple 125A - 2-[(5-{4-[benzènesulfonyl-(1-trityl-3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

Le composé 125A est préparé à partir du composé 124B (0,35 g, 0,52 mmol) traité avec le chlorure de benzène sulfonyle (0,13 ml, 1,04 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de l'intermédiaire 1E. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur

colonne de silice, éluée par un mélange CH_2Cl_2 / Acétone 15/1. Le produit 125A est isolé sous la forme d'une mousse blanche (0,35 g, 82 %).

5 RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,05-2,13 (m, 5H) ; 2,56-2,64 (m, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 4,65 (m, 1H) ; 4,69 (s, 2H) ; 6,47 (s, 1H) ; 6,82-6,84 (m, 6H) ; 7,02 (d, 2H) ; 7,16-7,19 (m, 2H) ; 7,26-7,27 (m, 10H) ; 7,55-7,59 (m, 2H) ; 7,62-7,64 (m, 2H) ; 7,68 (t, 1H) ; 7,85 (d, 2H) ; 8,82 (d, 1H).

Exemple 125B - 2-[(5-{4-[benzènesulfonyl-(1-trityl-3H-imidazol-4-yl)méthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid.

10 Le composé 125B a été synthétisé à partir du composé 125A (0,347 g, 0,43 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 124B (0,34 g, 100 %)

15 RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,05-2,17 (m, 5H) ; 2,56-2,63 (m, 2H) ; 4,62 (m, 1H) ; 4,73 (s, 2H) ; 6,63 (large s, 1H) ; 6,82-6,85 (m, 6H) ; 7,01 (d, 2H) ; 7,17 (d, 1H) ; 7,27-7,28 (m, 9H) ; 7,56-7,63 (m, 5H) ; 7,68 (t, 1H) ; 7,81 (d, 3H) ; 8,70 (d, 1H) ; 12,79 (large s, 1H).

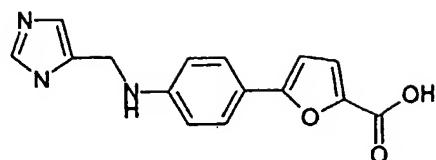
Exemple 125 - 2-[(5-{4-[benzènesulfonyl-(3H-imidazol-4-yl)méthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid

20 Le composé 125 a été synthétisé à partir du composé 125B (0,340mg, 0,43 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 124. Le composé 125 est isolé, en tant que sel de trifluoroacétate, sous la forme de cristaux blancs (0,27 g, 95 %).

25 RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 2,06-2,15 (m, 5H) ; 2,55-2,62 (m, 2H) ; 4,53 (m, 1H) ; 4,82 (s, 2H) ; 7,06 (s, 1H) ; 7,09-7,14 (m, 3H) ; 7,21 (d, 1H) ; 7,58-7,62 (m, 4H) ; 7,70-7,75 (m, 1H) ; 7,81 (d, 2H) ; 8,07 (large s, 1H) ; 8,64 (d, 1H).

Exemple 126

5-{4-[(3H-imidazol-4-yl)méthyl]-amino}-phényl}-furan-2-carboxylic acid



Exemple 126A - Resin 1-trityl-1H-imidazole-4-carbaldehyde

De la résine PS-tritylchloride (2,1 mmol/g) (30 g ; 63 mmol) est gonflée avec du CH₂Cl₂ (2 x 80 ml) puis une solution de 3H-imidazole-4-carboxaldehyde (18,2 g ; 189 mmol) dans le DMF (134 ml) et de la diisopropylamine (134 ml) sont additionnées. Le mélange est agité pendant 36 heures à température ambiante puis la résine est filtrée et lavée successivement avec du DMF (2 x), CH₂Cl₂ (2 x), H₂O (2 x), MeOH (1x), CH₂Cl₂ (2 x), MeOH (2 x).

Un échantillon de cette résine (80 mg) est clivé par traitement avec une solution de TFA/CH₂Cl₂ 1/4 (2 ml) pendant 10 minutes. Après évaporation des solvants le produit obtenu est contrôlé par HPLC (C₁₈, λ 230 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0,1 % TFA) en 25 min) et présente une pureté de 99 %.

Exemple 126B - Resin 5-{4-[(1-trityl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

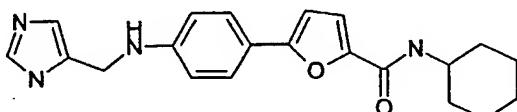
La résine 126A (1,7 g, 3,29 mmol) dans le DCE (1,5 ml) est traitée par le composé 1B (2,83 g, 13,16 mmol) en présence d'acide acétique (0,68 ml, 0,56 mmol) et de NaBH(OAc)₃ (2,79 g, 13,16 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 17 heures puis la résine est filtrée et lavée avec MeOH (2 x), H₂O (2 x), MeOH (1 x), DCM (2 x), MeOH (1 x), DCM (1 x).

Exemple 126 - 5-{4-[(3H-Imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid

Le composé 126 a été synthétisé à partir du composé 126B (0,02 g, 0,028 mmol), en solution dans un mélange de THF (0,46 ml) et de méthanol (0,19 ml), traité avec une solution 1M d'hydroxyde de lithium (0,084 ml, 0,84 mmol) à 50°C. Après une agitation d'1 heure 30 le milieu est 5 traité avec un mélange acide acétique (0,1N) (0,031 mmol) CH_2Cl_2 /Méthanol 1/1 (5 ml) à température ambiante pendant 15 minutes. La résine est filtrée et lavée à l'eau et au méthanol. La résine est ensuite clivée par traitement avec une solution Et_3SiH / CH_2Cl_2 / TFA 10/50/50 pendant 2 heures 30. Après évaporation des solvants le produit 126 est purifié par HPLC préparative (C_{18} , 10 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H_2O / CH_3CN (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) (0,033 g, 48%) et isolé en tant que sel de trifluoroacétate.

Spectre de masse (ESI -) : m/z 282 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Exemple 127
15 5-{4-[(3*H*-Imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide



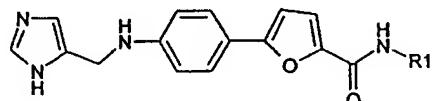
Le composé 126 greffé sur une résine PS-Trityle (résine 126 avant 20 clivage) (0,093 g, 0,115 mmol) en suspension dans le CH_2Cl_2 (3 ml) en présence de diisopropyléthylamine (0,077 ml, 0,46 mmol) est traité par de l'EDC (0,088 g, 0,46 mmol) et de la cyclohexylamine (0,46 mmol) à température ambiante. Après 10 heures d'agitation la résine est lavée successivement avec du CH_2Cl_2 et du méthanol. Elle est ensuite clivée par un 25 traitement avec une solution $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / TFA 10/50/50 pendant 2 heures 30. Après évaporation des solvants le produit 127 est purifié par HPLC préparative (C_{18} , 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H_2O /

CH_3CN (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolé en tant que sel de trifluoroacétate.

Spectre de masse (ESI +) : m/z 365 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemples 128 à 130

5 Les composés 128 à 130 ont été synthétisés à partir du composé 126 greffé sur une résine PS-Trityle (résine 126 avant clivage) (0,093 g, 0,115 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de produit 127. Après évaporation des solvants les produits 128 à 130 sont purifiés par 10 HPLC préparative (C_{18} , 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolés en tant que sels de trifluoroacétate.



Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse ($\text{M}+\text{H}^+$)
128		5-{4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide	339
129		5-{4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-méthylsulfanyl-ethyl)-amide	357
130		5-{4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide	379

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

PCT/FR03/01567

Exemples 131 à 134Exemple 131A - Resin 5-{4-[benzènesulfonyl-(1-trityl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

La résine 126B (0,250 g, 0,35 mmol) en solution dans la pyridine 5 (12 ml) est traitée par le chlorure de benzène sulfonyle (0,36 ml, 2,8 mmol) à température ambiante. Après 7 heures d'agitation la résine est successivement lavée avec du CH₂Cl₂ (2x) et du méthanol (2x) puis filtrée pour conduire à la résine 131A.

10 Exemple 131B - Resin 5-{4-[benzènesulfonyl-(1-trityl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid

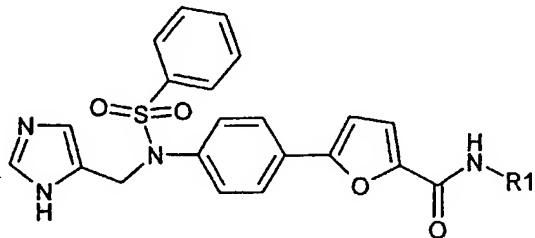
Le composé 131B a été synthétisé à partir du composé 131A selon les conditions décrites pour la préparation du composé 126 greffé sur une résine PS-Trityle (résine 126 avant clivage).

15

Exemples 131 à 134

Les composés 131 à 134 ont été synthétisés à partir du composé 131B (0,105 g, 0,23 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 127. Ils sont isolés en tant que sels de trifluoroacétate.

20

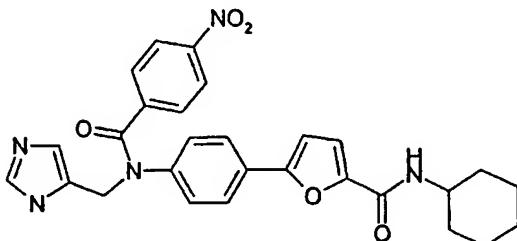


Exemple	R ₁	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) ⁺
131		5-{4-[benzènesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide	505
132		5-{4-[benzènesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide	479
133		5-{4-[Benzènesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-méthylsulfanyl-ethyl)-amide	497
134		5-{4-[benzènesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide	519

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

Exemple 135

5-{4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid



Exemple 135A - Resin 5-{4-[(4-nitro-benzoyl)-(1-trityl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

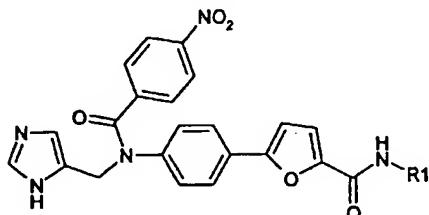
Le composé 135A a été synthétisé à partir du composé 126B (0,250 g, 0,35 mmol) traité avec le chlorure du 4-nitro-benzoyle (0,26 g, 5 2,8 mmol) à température ambiante. Après 7 heures d'agitation la résine est successivement lavée avec du CH₂Cl₂ (2x) et du méthanol (2x) puis filtrée pour conduire à la résine 135A.

Exemple 135B - Resin 5-{4-[(4-nitro-benzoyl)-(1-trityl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid

Le composé 135B a été synthétisé à partir du composé 135A selon les conditions décrites pour la préparation du composé 126 greffé sur une résine PS-Trityle (résine 126 avant clivage).

15 Exemples 135 à 138

Les composés 135 à 138 ont été synthétisés à partir du composé 135B (0,090 g, 0,076 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 127. Ils sont isolés en tant que sels de trifluoroacétate.



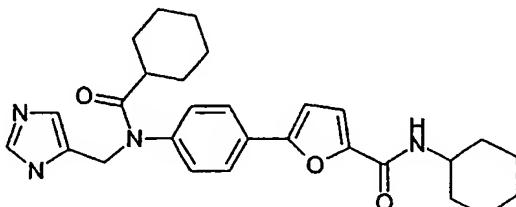
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
135		5-{4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide	514

136		5-{4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide	488
137		5-{4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-méthylsulfanyl-ethyl)-amide	506
138		5-{4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide	528

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1 sur la molécule mentionnée.

Exemple 139

5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide



Exemple 139A - Resin 5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-trityl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

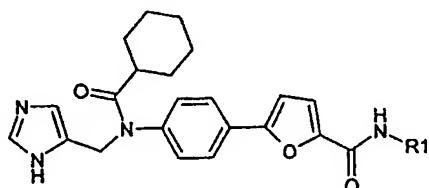
Le composé 139A a été synthétisé à partir du composé 126B (0,250 g, 0,35 mmol) traité avec le chlorure de cyclohexanoyle (0,26 g, 2,8 mmol) à température ambiante. Après 7 heures d'agitation la résine est successivement lavée avec du CH_2Cl_2 (2x) et du méthanol (2x) puis filtrée pour conduire à la résine 139A.

Exemple 139B - Resin 5-{4-[Cyclohexanecarbonyl-(1-trityl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid

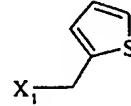
Le composé 139B a été synthétisé à partir du composé 139A selon les conditions décrites pour la préparation du composé 126 avant clavage.

5 Exemples 139 à 142

Les composés 139 à 142 ont été synthétisés à partir du composé 139B (0,1 g, 0,105 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 127. Ils sont isolés en tant que sels de trifluoroacétate.



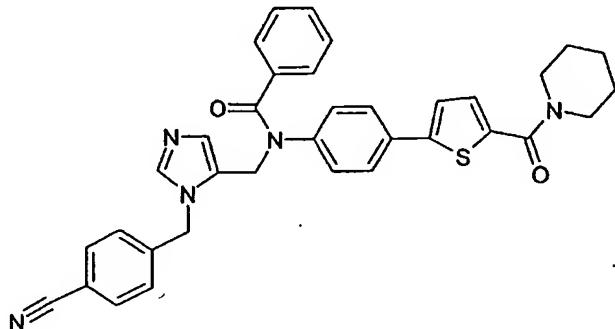
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
139		5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide	475
140		5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide	449
141		5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-methylsulfanyl-ethyl)-amide	467

142		5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide	489
-----	---	---	-----

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1 sur la molécule mentionnée.

Exemple 143

5 N -[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]- N -{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-thiophen-2-yl]-phényl}-benzamide



Exemple 143A - (5-bromo-thiophen-2-yl)-pipéridin-1-yl-methanone.

Le composé 143A a été synthétisé à partir de l'acide 5-bromo-thiophene-2-carboxylique (4 g, 19,27 mmol) et de la pipéridine (2,1 ml, 21,19 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 61A. Le composé 143A est isolé sous la forme de cristaux blancs (4,79 g, 90 %).

15 RMN 1H , DMSO-d₆ (ppm) : 1,53-1,54 (m, 4H) ; 1,61-1,62 (m, 2H) ; 3,55-3,58 (m, 4H) ; 7,21-7,24 (m, 2H).

Exemple 143B - [5-(4-nitro-phényl)-thiophen-2-yl]-pipéridin-1-yl-methanone

Le composé 143A (0,5 g, 1,82 mmol) en solution dans le THF anhydre (2,2 ml) est traité goutte à goutte à -78°C par du *tert*BuLi 1,7M dans

le pentane (2,2 ml, 3,64 mmol). Après 30 minutes d'agitation du ZnBr₂ 1M dans le THF (2 ml, 2,0 mmol) est additionné. Le milieu est ramené à température ambiante puis, après 1 heure d'agitation, du 1-Bromo-4-nitrobenzène (0,368 mg, 1,82 mmol) en solution dans le THF (2 ml) et du palladium tétrakis (Pd(PPh₃)₄) (0,105 mg, 1,82 mmol) sont additionnés au milieu. Après 17 heures d'agitation à 60°C le milieu réactionnel est dilué au CH₂Cl₂ lavé à l'eau et par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par du CH₂Cl₂. Le produit 143B est isolé sous la forme d'un sirop (0,2 g, 35 %).

10 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,56-1,57 (m, 4H) ; 1,64-1,65 (m, 2H) ; 3,60-3,63 (m, 4H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,77 (d, 1H) ; 8,00 (d, 2H) ; 8,27 (d, 2H).

15 Exemple 143C - [5-(4-amino-phényl)-thiophen-2-yl]-pipéridin-1-yl-methanone

Le composé 143C a été synthétisé à partir du composé 143B (0,10 g, 0,316 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 50B. Le composé 143C est isolé sous la forme d'un sirop (0,040 g, 20 44 %).

20 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,54-1,55 (m, 4H) ; 1,62-1,64 (m, 2H) ; 3,59-3,62 (m, 4H) ; 5,44 (s, 2H) ; 6,59 (d, 2H) ; 7,17 (d, 1H) ; 7,27 (d, 1H) ; 7,35 (d, 2H).

25 Spectre de masse (ESI+) : m/z 287 (M+H⁺).

Exemple 143D - 4-[5-(4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-thiophen-2-yl]-phénylamino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl]-benzonitrile

Le composé 143D a été synthétisé à partir du composé 143C (0,370 g, 1,29 mmol) et du composé 1C (0,27 g, 1,29 mmol) selon les

conditions décrites pour le composé 1D. Le composé 143D est isolé sous la forme d'une mousse jaune (0,39 g, 64%).

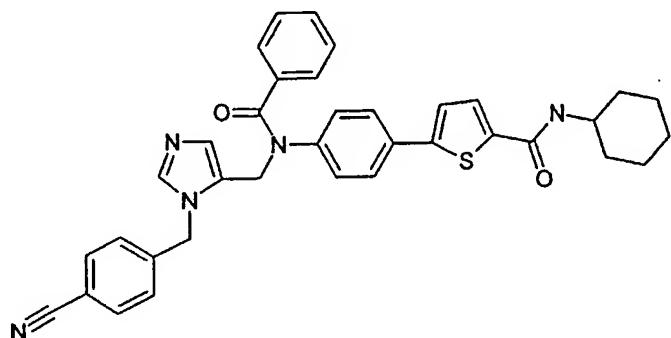
Exemple 143 - *N*-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-thiophen-2-yl]-phényl}-benzamide

Le composé 143 a été synthétisé à partir du composé 143D (0,060 g, 0,124 mmol) en solution dans le CH₂Cl₂ (2 ml) en présence de résine PS-DIEA (0,112 g, 3,33 mmol/g, 0,37 mmol), traité par le chlorure de benzoyle (0,019 ml, 0,16 mmol). Après 17 heures d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est traité par de la résine PS-Trisamine (0,36 g, 4,39 mmol/g, 0,49 mmol). Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est filtré et les résines sont lavées avec du CH₂Cl₂ (4x). Le filtrat est évaporé à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un gradient CH₂Cl₂ / Méthanol (100/0 à 80/20).

Le produit 143 est isolé sous la forme d'un sirop (0,028 g, 80 %).

Spectre de masse (ESI⁺) : m/z 586 (M+H⁺).

Exemple 145
5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid cyclohexylamide



PCT/FR 3 / 0 1 5 6 7

91

Exemple 145A - Dibenzyl-(4-bromo-phényl)-amine

La 4-Bromo-phénylamine (5 g, 29,06 mmol) en solution dans le DMF (59 ml) en présence de K_2CO_3 (20,05 g, 145,3 mmol) est traitée par le bromure de benzyle (17,3 ml, 145,3 mmol) puis le milieu est chauffé à 80°C.

5 Après 22 heures d'agitation le milieu réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange Ether de pétrole / CH_2Cl_2 8/2. Le composé 145A est isolé sous la forme de cristaux

10 blancs (9,87 g, 96 %).

RMN 1H , DMSO-d₆ (ppm) : 4,69 (s, 4H) ; 6,59 (d, 2H) ; 7,19-7,24 (m, 8H) ; 7,31-7,34 (m, 4H).

Exemple 145B - 5-bromo-thiophene-2-carboxylic acid méthyl ester

15 Le composé 145B a été synthétisé à partir de l'acide 5-bromo-thiophene-2-carboxylique (10 g, 48,19 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1A. Le produit 145B est isolé sous la forme d'une poudre blanche (10,17 g, 95 %).

20 RMN 1H , DMSO-d₆ (ppm) : 3,83 (s, 3H) ; 7,37 (d, 1H) ; 7,64 (d, 1H).

Exemple 145C - 5-(4-dibenzylamino-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid méthyl ester

25 Le composé 145C a été synthétisé à partir de composé 145A (7,25 g, 20,58 mmol) traité par le composé 145B (4,54 g, 20,58 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 143B. Le composé 145C est isolé sous la forme de cristaux jaunes (6,65 g, 41 %).

RMN 1H , DMSO-d₆ (ppm) : 3,79 (s, 3H) ; 4,78 (s, 4H) ; 6,72 (d, 2H) ; 7,25-7,27 (m, 6H) ; 7,31-7,36 (m, 5H) ; 7,48 (d, 2H) ; 7,70 (d, 1H).

Exemple 145D - 5-(4-amino-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid méthyl ester

Le composé 145C (1,7 g, 4,11 mmol) en solution dans un mélange d'éthanol (30 ml) et de THF (40 ml), en présence d'acide acétique (65 ml), 5 est traité par l'hydroxyde de palladium (2,3 g, 3,29 mmol) en présence d'hydrogène sous pression (35 psi). Après 20 heures d'agitation le milieu réactionnel est filtré sur célite. La célite est lavée au CH₂Cl₂, au méthanol et au THF. Les phases organiques sont rassemblées et évaporées à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par un mélange Ether de pétrole / CH₂Cl₂ 1/1. Le produit 145D est isolé sous la 10 forme de cristaux beiges (1,39 g, 72 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 3,80 (s, 3H) ; 5,58 (s, 2H) ; 6,60 (d, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 7,42 (d, 2H) ; 7,70 (d, 1H).

15 Exemple 145E - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid méthyl ester

Le composé 145E a été synthétisé à partir du composé 145D (1,38 g, 5,91 mmol) et du composé 1C (1,25 g, 5,91 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1D. Le produit 145E est 20 isolé sous la forme d'un sirop (1,53 g, 60 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 3,81 (s, 3H) ; 4,12 (d, 2H) ; 5,37 (s, 2H) ; 6,41 (t, 1H) ; 6,55 (d, 2H) ; 6,94 (s, 1H) ; 7,24 (d, 2H) ; 7,32 (d, 1H) ; 7,43 (d, 2H) ; 7,71 (d, 1H) ; 7,76 (s, 1H) ; 7,80 (d, 2H).

25 Exemple 145F - 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid méthyl ester

Le composé 145F a été synthétisé à partir du composé 145E (0,44 g, 1,03 mmol) et du chlorure de benzoyle (0,96 ml, 8,24 mmol) selon

les conditions décrites pour la préparation du composé 1E. Le produit 145F est isolé sous la forme d'une mousse blanche (0,47 g, 87 %).

5 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 3,82 (s, 3H) ; 5,05 (s, 2H) ; 5,42 (s, 2H) ; 6,74 (s, 1H) ; 6,96 (d, 2H) ; 7,12-7,17 (m, 2H) ; 7,19-7,21 (m, 4H) ; 7,24-7,28 (m, 1H) ; 7,54-7,56 (m, 3H) ; 7,76-7,77 (m, 2H) ; 7,82 (d, 2H).

Spectre de masse (APCI+) : m/z 533 (M+H⁺).

Exemple 145G - 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic

10 Le composé 145G a été synthétisé à partir du composé 145F (0,47 g, 0,895 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1F. Le produit 145G est isolé sous la forme d'un sirop (0,43 g, 92 %).

15 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 5,04 (s, 2H) ; 5,42 (s, 2H) ; 6,75 (s, 1H) ; 6,96 (d, 2H) ; 7,12-7,13 (m, 2H) ; 7,17-7,19 (m, 2H) ; 7,22-7,26 (m, 2H) ; 7,48-7,54 (m, 3H) ; 7,66 (d, 1H) ; 7,82 (d, 2H) ; 7,94 (s, 2H) ; 13,14 (large s, 1H).

Spectre de masse (ESI-) : m/z 517 (M-H⁺).

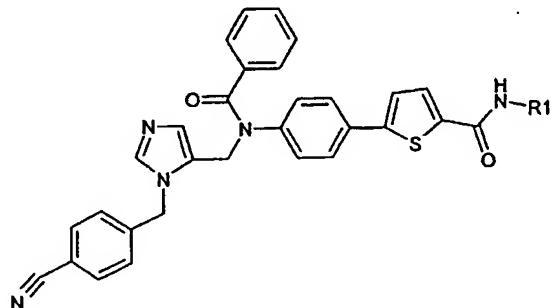
20 Exemple 145 - 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid cyclohexylamide.

25 Le composé 145 a été synthétisé à partir du composé 145G (0,05 g, 0,096 mmol) et de la cyclohexylamine (0,0642 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1. Le produit 145 est isolé sous la forme d'un sirop (0,013 g, 34 %).

Spectre de masse (ESI+) : m/z 600(M+H⁺).

Exemples 146 à 148

Les composés 146 à 148 ont été synthétisés à partir du composé 145G (0,05 g, 0,096 mmol) et de différentes amines (0,0642 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 145.



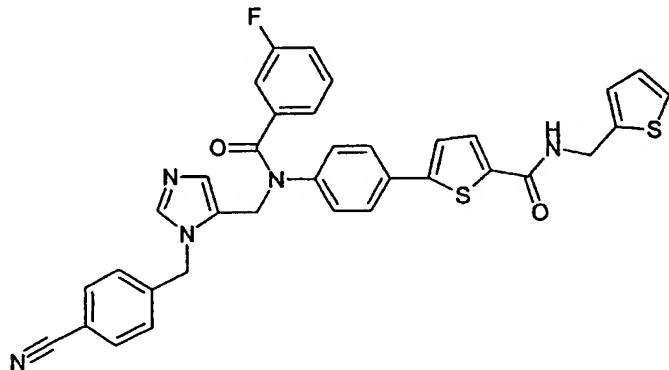
5

Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
146		5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide	614
147		5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid ethylamide	546
148		5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid diméthylamide	546

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

Exemple 149

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]- (3-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-thiophene-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide



5 Exemple 149A - 5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]- (3-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-thiophene-2-carboxylic acid méthyl ester

Le composé 149A a été synthétisé à partir du composé 145E (0,44 g, 1,03 mmol) et du chlorure 3-fluoro-benzoyle (1 ml, 8,24 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1E. Le produit 149A est isolé sous la forme d'une mousse blanche (0,44 g, 78 %).

10 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 3,82 (s, 3H) ; 5,03 (s, 2H) ; 5,42 (s, 2H) ; 6,93 (d, 2H) ; 7,01 (d, 2H) ; 7,10 (t, 1H) ; 7,19-7,25 (m, 3H) ; 7,57-7,59 (m, 4H) ; 7,77-7,78 (m, 2H) ; 7,82 (d, 2H).

Spectre de masse (ESI $^+$) : m/z 551 (M+H $^+$).

15

Exemple 149B - 5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]- (3-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-thiophene-2-carboxylic acid

Le composé 149B a été synthétisé à partir du composé 149A (0,44 g, 0,804 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1F. Le produit 149B est isolé sous la forme d'un sirop (0,38g, 90 %).

RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 5,03 (s, 2H) ; 5,45 (s, 2H) ; 6,92 (d, 2H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,11 (t, 1H) ; 7,20-7,25 (m, 3H) ; 7,35-7,59 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,79 (s, 1H) ; 7,83 (d, 2H) ; 7,95 (s, 1H) ; 13,20 (large s, 1H).

Spectre de masse (ESI-) : m/z 536 (M-H⁺).

5

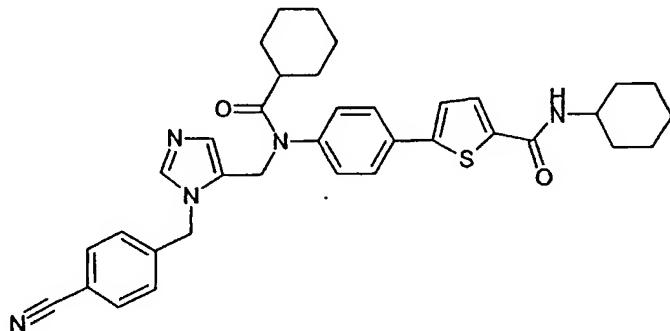
Exemple 149 - 5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- (3-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-thiophene-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide

Le composé 149 a été synthétisé à partir du composé 149C (0,05 g, 0,093 mmol) et de thiophen-2-yl-méthylamine (0,0621 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1. Le produit 149 est isolé sous la forme d'un sirop (0,021 g, 54 %).

Spectre de masse (ESI+) : m/z 632 (M+H⁺).

15 Exemple 150

5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid cyclohexylamide



Exemple 150A - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid méthyl ester

Le composé 150A a été synthétisé à partir du composé 145E (0,44 g, 1,03 mmol) et du chlorure de cyclohexanoyle (1,1 ml, 8,24 mmol)

selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1E. Le produit 150A est isolé sous la forme d'une mousse blanche (0,38g, 69 %).

5 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm) : 0,85-0,91 (m, 2H) ; 1,03-1,09 (m, 1H) ; 1,30(q, 2H) ; 1,49-1,58 (m, 6H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,77 (s, 2H) ; 5,31 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 7,15(d, 2H) ; 7,20 (d, 2H) ; 7,68 (d, 1H) ; 7,75-7,83 (m, 6H).

Spectre de masse (ESI+) : m/z 538 (M+H⁺).

10 Exemple 150B - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid

Le composé 150B a été synthétisé à partir du composé 150A (0,38 g, 0,71 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1F. Le produit 150B est isolé sous la forme d'un sirop (0,34 g, 91 %).

15 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm): 0,85-0,91 (m, 2H) ; 1,03-1,09 (m, 1H) ; 1,24-1,33 (m, 2H) ; 1,49-1,58 (m, 5H) ; 2,05 (t, 1H) ; 4,77 (s, 2H) ; 5,31 (s, 2H) ; 6,56 (s, 1H) ; 7,13 (d, 2H) ; 7,21 (d, 2H) ; 7,64 (d, 1H) ; 7,72-7,76 (m, 4H) ; 7,82 (d, 2H) ; 7,95 (s, 1H) ; 13,23 (large s, 1H).

Spectre de masse (ESI-) : m/z 523 (M-H⁺).

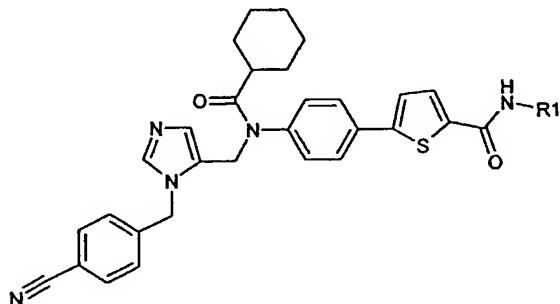
20 Exemple 150 - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid cyclohexylamide

25 Le composé 150 a été synthétisé à partir du composé 150C (0,05 g, 0,095 mmol) et de la cyclohexylamine (0,0635 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1. Le produit 150 est purifié par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H₂O/CH₃CN (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolé sous la forme d'un sel de trifluoroacétate (0,010 g, 22 %).

Spectre de masse (ESI+) : m/z 606 (M+H⁺).

Exemples 151 à 153

Les composés 151 à 153 ont été synthétisés à partir du composé 150C (0,05 g, 0,095 mmol) et de différentes amines (0,0635 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 150.

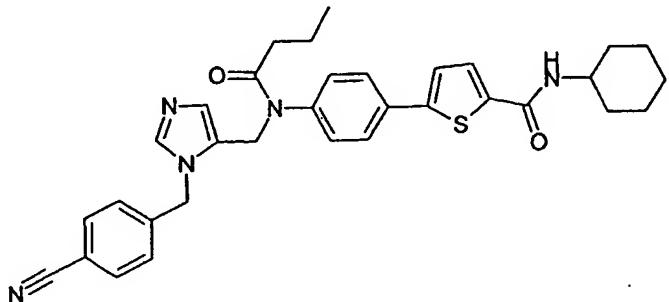


Exemple	R ₁	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) ⁺
151		5-(4-((3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl)methyl)-cyclohexanecarbonyl-amino)-phenyl-thiophene-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide	620
152		5-(4-((3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl)methyl)-cyclohexanecarbonyl-amino)-phenyl-thiophene-2-carboxylic acid ethylamide	552
153		5-(4-((3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl)methyl)-cyclohexanecarbonyl-amino)-phenyl-thiophene-2-carboxylic acid dimethylamide	552

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

Exemple 154

5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid cyclohexylamide



5 Exemple 154A - 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid méthyl ester

Le composé 154A a été synthétisé à partir du composé 145E (0,44 g, 1,03 mmol) et du chlorure de n-butanoyle (0,85 ml, 8,24 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1E. Le produit 10 154A est isolé sous la forme d'une mousse blanche (0,47 g, 92 %).

RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm): 0,71 (t, 3H) ; 1,43 (q, 2H) ; 1,83-1,91 (m, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,80 (s, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 6,59 (s, 1H) ; 7,12 (d, 2H) ; 7,22 (d, 2H) ; 7,66 (d, 1H) ; 7,73-7,76 (m, 3H) ; 7,82-7,84 (m, 3H)

Spectre de masse (ESI+) : m/z 499 (M+H $^+$).

15

Exemple 154B - 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid

Le composé 154B a été synthétisé à partir du composé 154A (0,47 g, 0,94 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du 20 composé 1F. Le produit 154B est isolé sous la forme d'un sirop (0,35 g, 77 %).

RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm) : 0,73 (t, 3H) ; 1,41 (q, 2H) ; 1,91 (t, 2H) ; 4,80 (s, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 6,59 (s, 1H) ; 7,11 (d, 2H) ; 7,22 (d, 2H) ; 7,61 (d, 1H) ; 7,70-7,73 (m, 2H) ; 7,76 (s, 1H) ; 7,82 (d, 2H) ; 7,95 (s, 1H).

100

Spectre de masse (ESI-) : m/z 483 (M-H⁺).

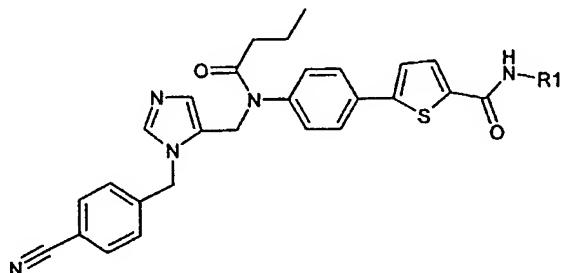
Exemple 154 - 5-(4-{butynyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2carboxylic acid cyclohexylamide

5 Le composé 154 a été synthétisé à partir du composé 154C (0,05 g, 0,103 mmol) et de la cyclohexylamine (0,0687 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 1. Le produit 154 est purifié par HPLC préparative (C₁₈, 25 x 100 mm, débit 30 ml/min, λ 230 nm, gradient H₂O/ CH₃CN (+ 0,05 % TFA) 100/0 à 0/100 % en 15 min) et isolé
10 sous la forme d'un sel de trifluoroacétate (0,026 g, 55 %).

Spectre de masse (ESI+) : m/z 566 (M+H⁺).

Exemples 155 à 157

15 Les composés 155 à 157 ont été synthétisés à partir du composé 154C (0,05 g, 0,103 mmol) et de différentes amines (0,0687 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du composé 150.



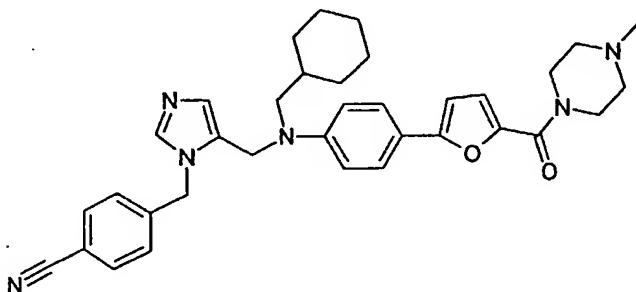
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
155		5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide	580

156	$X_1 - \text{CH}_3$	5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid ethylamide	512
157	$X_1 - \text{CH}_3, \begin{smallmatrix} \text{H,C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ X_1 \end{smallmatrix}$	5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid diméthylamide	512

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1 sur la molécule mentionnée.

Exemple 158

5 4-{5-[(cyclohexylméthyl-{4-[5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile



Exemple 158A - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

10 Le composé 158A est préparé à partir de l'intermédiaire 1D (1,5 g, 3,63 mmol) en présence d'acide acétique (1,45 ml, 36,30 mmol) et de cyclohexanecarboxaldehyde (2,19 ml, 18,15 mmol) traité par le $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,92 g, 18,51 mmol) à 60°C selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 23A. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH_2Cl_2 / Acétone 2/1. Le produit 158A est isolé sous forme d'un sirop (1,48 g, 80%).

Exemple 158B - 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid

Le composé 158A (0,36 g, 0,708 mmol) en solution dans le THF (2,5 ml) est traité par LiOH 1M (1,4 ml ; 1,4 mmol) à température ambiante, 5 selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 1F. Le produit 158B est récupéré sous forme d'un sirop (0,355g, 100%).

HPLC C₁₈ 50mm, 4,6mm, 5µm débit 2,5 ml/min, □ 220 nm, gradient eau/ CH₃CN (+ 0,05% TFA) de 100/0 à 0/100 % en 8 min: Pureté 91%, Tr 5,93 min.

10

Exemple 158 - 4-{5-[(cyclohexylméthyl-{4-[5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile

Le composé 158B (0,070 g, 0,142 mmol) en solution dans le DMF 15 (4,5 ml) est mis en présence de résine PS-carbodiimide (0,157 g, 1,20 mmol/g, 0,189 mmol) et d'HOBr (0,576 g, 0,142 mmol). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, de la 1-méthyl-piperazine (104 µl, 0,0946 mmol) est additionnée. Après 24 heures, le milieu réactionnel est traité avec de la résine MP-carbonate (0,147 g, 3,19 mmol/g, 0,473 mmol) 20 en présence de CH₂Cl₂ (3 ml), à température ambiante. Après 17 heures, le milieu est filtré et les résines sont lavées avec CH₂Cl₂ (3x) et DMF(3x). Les filtrats sont rassemblés et évaporés à sec. Le sirop obtenu est purifié par HPLC préparative, éluée par un gradient eau (+0,1% HCl)/acétonitrile 0% à 100% en 20 min. Le produit 158, sous forme de sel de chlorhydrate, est 25 évaporé à sec et lyophilisé pour donner un solide brun (0,031 g, 57%).

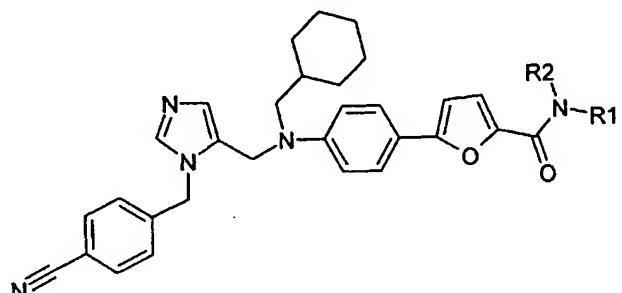
Spectre de masse (ESI+): m/z 577 (M+H⁺)

PCT/FR03/01567

Exemples 159 à 163

Les composés 159 à 163 ont été synthétisés à partir du composé 158B (0,070 g, 0,142 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 158 sous forme de chlorhydrate.

5



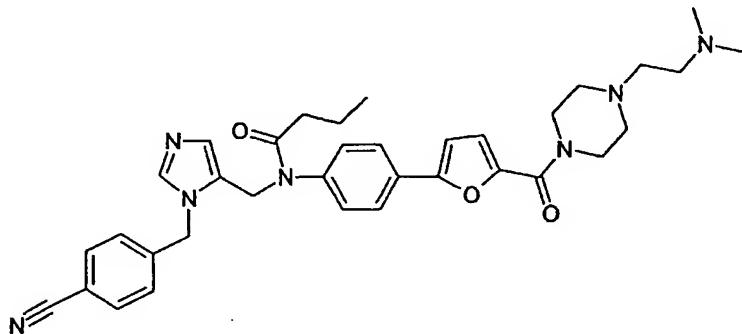
Exemple	R1R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
159		5-(4-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	599
160		5-(4-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide	585
161		5-(4-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide	585
162		5-(4-{{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-	591

		diméthylamino-ethyl)-amide	
163		4-(5-{{[cyclohexylmethyl]-4-{5-[4-(2-dimethylaminoethyl)-piperazine-1-carbonyl]furan-2-yl}-phényl}-amino)-méthyl)-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile	634

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁R₂ sur la molécule mentionnée.

Exemple 164

5 N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-N-(4-{5-[4-(2-diméthylaminoethyl)-piperazine-1-carbonyl]furan-2-yl}-phényl)-butyramide



Exemple 164A - 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

10 Le composé 164A est préparé à partir de l'intermédiaire 1D (1g, 2,42 mmol) en présence de pyridine (19 ml) et du chlorure de butanoyle (2 ml, 19,36 mmol) à température ambiante selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 1E. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH₂Cl₂/Acétone 2/1. Le produit 164A est isolé sous la forme d'un sirop (0,80 g, 69 %).

Exemple 164B - 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid

Le composé 164A (0,80 g, 1,67 mmol) en solution dans le THF (5,9 ml) est traité par LiOH 1M (6,6 ml, 6,68 mmol) à température ambiante, 5 selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 1F. Le produit 164B est récupéré sous la forme d'un sirop (0,62 g, 79 %).

HPLC C₁₈ 50mm, 4,6mm, 5µm, débit 2,5 ml/min, λ 220 nm, gradient eau/ CH₃CN (+ 0,05% TFA) de 100/0 à 0/100 % en 8 min: Pureté 10 85%

Exemple 164 - N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-N-(4-{5-[4-(2-diméthylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phényl)-butyramide

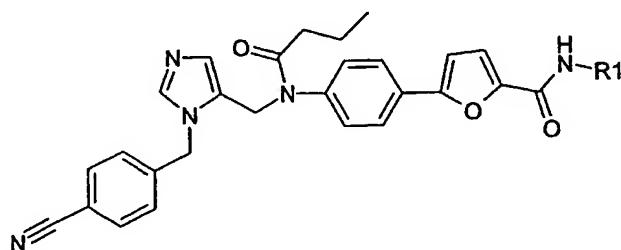
Le composé 164B (0,077 g, 0,165 mmol) en solution dans le DMF (5,3 ml) est mis en présence de résine PS-carbodiimide (0,157 g, 15 1,20 mmol/g, 0,22 mmol) et d'HOBr (0,025 g, 0,187 mmol). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu est traité avec de la diméthyl-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-amine (0,017 g, 0,110 mmol). Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est traité avec de la résine MP-carbonate (0,172 g, 3,19 mmol/g, 0,55 mmol) en présence de CH₂Cl₂ (3 ml), à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu est filtré et les 20 résines sont lavées avec du CH₂Cl₂ (3x) et du DMF (3x). Les filtrats sont rassemblés et évaporés à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (combiflash) éluée par un gradient CH₂Cl₂/MeOH 100/0 à 80/20 en 10 min. Le produit, sous forme de base, est 25 salifié par addition d'acide chlorhydrique puis lyophilisé. Le produit 164 est récupéré sous forme de mousse (0,011 g, 18 %).

Spectre de masse (ESI+) : m/z 608 (M+H⁺)

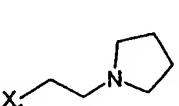
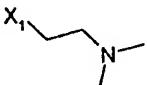
Exemples 165 à 170

Les composés 165 à 170 ont été synthétisés à partir du composé 164B (0,077 g, 0,165 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 164 sous forme de chlorhydrate.

5



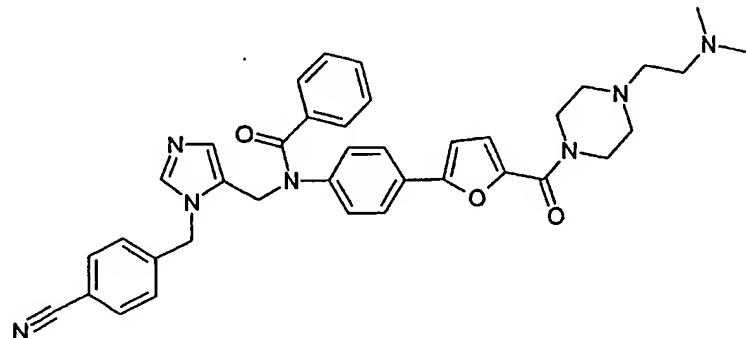
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
165		5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	573
166		5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide	559
167		5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide	559
168		5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-	559

		furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide	
169		5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide	565
170		5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-diméthylamino-ethyl)-amide	539

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1 sur la molécule mentionnée.

Exemple 171

5 N -[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- N -(4-{5-[4-(2-diméthylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phényl)-benzamide



Exemple 171A - 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

10 Le composé 171A est préparé à partir de l'intermédiaire 1D (1g, 2,42 mmol) en présence de pyridine (17 ml) et du chlorure de benzoyle (2,25 ml, 19,36 mmol) à température ambiante selon les conditions utilisées

FRANÇAIS

pour la préparation du produit 1E. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH₂Cl₂/Acétone 2/1. Le produit 171A est isolé sous la forme d'un sirop (1,11 g, 88 %).

5 Exemple 171B - 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid

Le composé 171A (1,10g, 2,13 mmol) en solution dans le THF (7,5 ml) est traité par LiOH (1M) (8,5 ml, 8,52 mmol) à température ambiante, selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 1F. Le produit 170B est isolé sous la forme d'un sirop (0,927 g, 87 %).

10 HPLC C₁₈ 50mm, 4,6mm, 5µm, débit 2,5 ml/min, λ 220 nm, gradient eau/ CH₃CN (+ 0,05 % TFA) de 100/0 à 0/100 % en 8 min: Pureté 85 %

15 Exemple 171 - *N*-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-(4-{5-[4-(2-diméthylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phényl)-benzamide

Le composé 171B (0,116 g, 0,231 mmol) en solution dans le DMF (5,3 ml) est mis en présence de résine PS-carbodiimide (0,256 g, 1,20 mmol/g, 0,308 mmol) et d'HOEt (0,035 g, 0,261 mmol) pendant 20 minutes puis traité avec la diméthyl-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-amine (0,024 g, 0,154 mmol) et agité à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite traité avec de la résine MP-carbonate (0,241 g, 3,19 mmol/g, 0,77 mmol) dans le CH₂Cl₂ (3 ml) puis agité à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu est filtré et les résines sont lavées avec du CH₂Cl₂ (3x) et du DMF (3x). Les filtrats sont rassemblés et évaporés à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (combiflash) éluée par un gradient CH₂Cl₂/MeOH 100/0 à 80/20 % en 10 min. Le produit 171, sous forme de base, est salifié avec de

PCT/FR03/01567

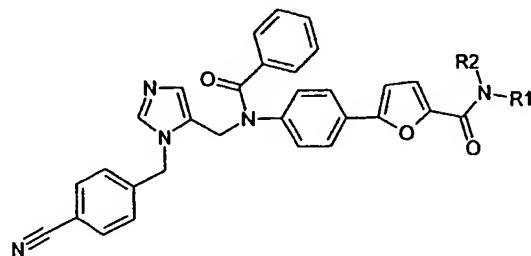
109

l'acide chlorhydrique puis lyophilisé pour donner une mousse (0,010 g, 11 %).

Spectre de masse (ESI+) : m/z 642 (M+H⁺)

5 **Exemples 172 à 178**

Les composés 172 à 178 ont été synthétisés à partir du composé 171B (0,077 g, 0,165 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 171 sous forme de chlorhydrate.



10

Exemple	R1R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) ⁺
172		<i>N</i> -[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]- <i>N</i> {4-[5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide	585
173		5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	607
174		5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide	593

MULTILINGUAL

110

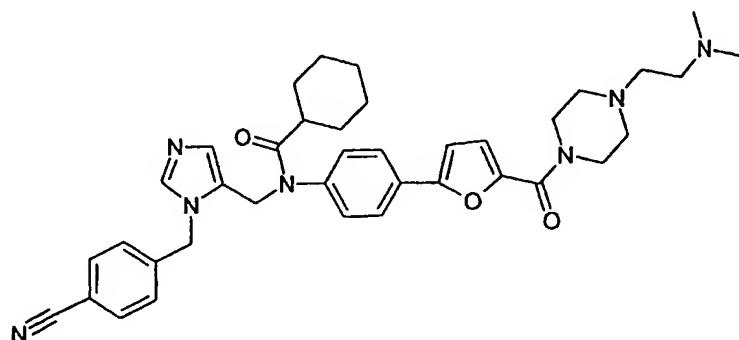
175		5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide	593
176		5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide	593
177		5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-diméthylamino-ethyl)-amide	573
178		5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide	599

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1R_2 sur la

molécule mentionnée.

Exemple 179

5 Cyclohexane carboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-{(4-{5-[4-(2-diméthylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phényl)-amide



Le composé 1F (0,103 g, 0,203 mmol) en solution dans le DMF (5,3 ml) est mis en présence de résine PS-carbodiimide (0,225 g, 1,20 mmol/g, 0,270 mmol) et d'HOBr (0,031 g, 0,229 mmol) pendant 30 minutes puis traité avec la diméthyl-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-amine 5 (0,021 g, 0,135 mmol) et agité à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite traité avec de la résine MP-carbonate (0,211 g, 3,19 mmol/g, 0,67 mmol) dans le CH₂Cl₂ (3 ml) et agité à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu est filtré et les résines 10 sont lavées avec du CH₂Cl₂ (3x) et du DMF (3x). Les filtrats sont rassemblés et évaporés à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (combiflash) éluée par un gradient CH₂Cl₂/MeOH 100/0 à 80/20 % en 10 min. Le produit 179, sous forme de base, est salifié avec de l'acide chlorhydrique puis lyophilisé pour donner une mousse (0,010 g, 9 %).

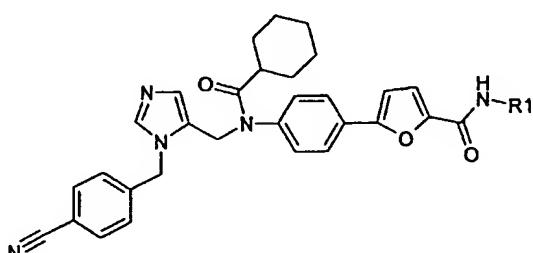
Spectre de masse (ESI+) : m/z 648 (M+H⁺)

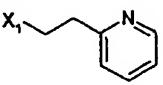
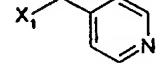
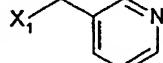
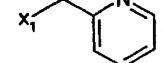
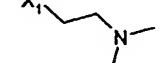
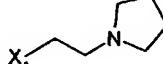
15

Exemples 180 à 185

Les composés 180 à 185 ont été synthétisés à partir du composé 1F (0,103 g, 0,203 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 179 sous forme de chlorhydrate.

20

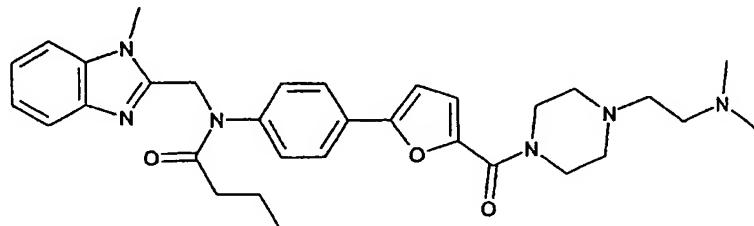


Exemple	R ₁	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) ⁺
180		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	613
181		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide	599
182		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide	599
183		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide	599
184		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-diméthylamino-ethyl)-amide	579
185		5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide	605

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

Exemple 186

N-(4-{5-[4-(2-diméthylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phényl)-N-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-butyramide



5

Exemple 186A – 5-{4-[(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

L'exemple 186A est préparé à partir du 1-méthyl-1*H*-benzoimidazole-2-carboxaldehyde (4,61 g, 28,79 mmol) et du composé 1B (6,25 g, 28,79 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1D à partir de 1B. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par un gradient CH₂Cl₂/Acétone 9/1 puis 1/1. Le produit 186A est isolé sous forme de sirop (5,27 g, 49 %).

15 Exemple 186B – 5-{4-[butyryl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid méthyl ester

L'exemple 186B est préparé à partir du composé 186A (1,5 g, 4,16 mmol) et de chlorure de butanoyle (3,45 ml, 33,3 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 1E. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH₂Cl₂ / Acétone 5/1. Le produit 176B est isolé sous la forme d'une mousse beige (1,59 g, 89 %).

Spectre de masse (ESI+) : m/z 432 (M+H⁺)

PCT/FR03/01567

114

Exemple 186C - 5-{4-[butyryl-(1-méthyl-1H-benzoimidazol-2-yl)méthyl]-amino}-phényl}-furan-2-carboxylic acid

Le composé 186B (1,58 g, 3,67 mmol) en solution dans le THF (13 ml) est traité par LiOH (1M) (14,7 ml, 14,7 mmol) à température ambiante, selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 1F. Le produit 186C est isolé sous la forme d'un sirop (1,46 g, 95 %).

5 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm): 0,79 (t, 3H) ; 1,47 (m, 2H) ; 2,09 (large s, 2H) ; 3,76 (s, 3H) ; 5,17 (s, 2H) ; 7,10 (d, 1H) ; 7,12 (t, 1H) ; 7,21 (m, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,53 (d, 1H) ; 7,80 (d, 2H).

10 Spectre de masse (ESI +) : m/z 418 (M+H $^+$).

Exemple 186 - N-(4-{5-[4-(2-diméthylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phényl)-N-(1-méthyl-1H-benzoimidazol-2-yl)méthyl)-butyramide

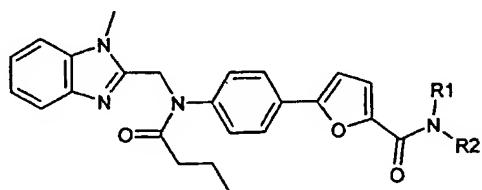
15 L'exemple 186 est préparé à partir du composé 186C (0,18 g, 0,431 mmol) et de la diméthyl-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-amine (0,045 g, 0,287 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 179. Le produit 186, sous forme de base, est salifié avec de l'acide chlorhydrique puis lyophilisé pour donner une mousse (0,035 g, 20 %).

20 Spectre de masse (ESI+) : m/z 557 (M+H $^+$)

20

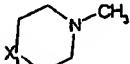
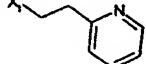
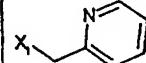
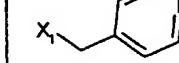
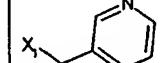
Exemple 187 à 193

Les composés 187 à 193 ont été synthétisés à partir du composé 186C (0,18 g, 0,431 mmol) et différentes amines (0,287 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 186 sous forme de chlorhydrate.

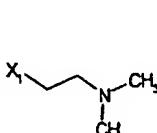
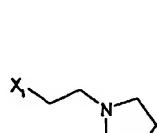


PCT/FR03 / U 1567

115

Exemple	R1R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
187		<i>N</i> -(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -{4-[5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-butyramide	500
188		5-{4-[butyryl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	522
189		5-{4-[butyryl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide	508
190		5-{4-[butyryl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide	508
191		5-{4-[butyryl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide	508

FLYING DUCKS

192		5-{4-[butyryl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-diméthylamino-ethyl)-amide	488
193		5-{4-[butyryl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide	514

X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1R_2 sur la molécule mentionnée.

Exemples 194 à 200

5 Exemple 194A – 5-{4-[benzoyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid

Le composé 194A est préparé à partir du composé 186A (1,5 g, 4,16 mmol) et du chlorure de benzoyle (3,85 ml, 33,3 mmol) suivi d'une saponification de l'ester méthylique selon les conditions décrites pour la préparation du composé 186. Le composé 194A est obtenu sous la forme d'un sirop (1,071 g, 51 % pour les 2 étapes).

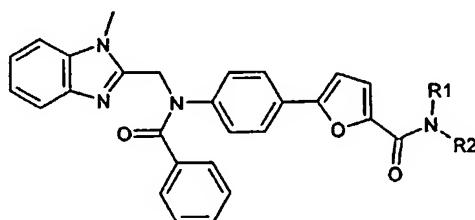
RMN ^1H , DMSO-d₆ (ppm): 3,85 (s, 3H) ; 5,38 (s, 2H) ; 6,97 (d, 1H) ; 7,09 (d, 1H) ; 7,17 (t, 1H) ; 7,22-7,38 (m, 6H) ; 7,45-7,60 (m, 4H) ; 7,95 (s, 2H).

15 Spectre de masse (ESI +) : m/z 452 (M+H⁺).

PCT/FR03/01567

Exemples 194 à 200

Les exemples 194 à 200 ont été préparés à partir du composé 194A (0,133 g, 0,262 mmol) et de différentes amines (0,175 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 186 sous forme de chlorhydrate.



Exemple	R1R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
194		Chlorhydrate N-(1-méthyl-1H-benzoimidazol-2-ylméthyl)-N-{4-[5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide	534
195		Chlorhydrate 5-{4-[benzoyl-(1-méthyl-1H-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	556
196		Chlorhydrate 5-{4-[benzoyl-(1-méthyl-1H-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide	542

197		Chlorhydrate 5-{4-[benzoyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide	542
198		Chlorhydrate 5-{4-[benzoyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide	542
199		Chlorhydrate 5-{4-[benzoyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-diméthylaminoethyl)-amide	522
200		Chlorhydrate 5-{4-[benzoyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-ylmethyl)-amide	548

X₁ représente le(s) point(s) d'attachement du motif R₁ sur la molécule mentionnée.

Exemples 201 à 206

5 Exemple 201A - 5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid

Le composé 201A est préparé à partir du composé 186A (1,5 g, 4,16 mmol) et du chlorure de cyclohexanoyle (4,45 ml, 33,3 mmol) suivi d'une saponification de l'ester méthylique selon les conditions décrites pour

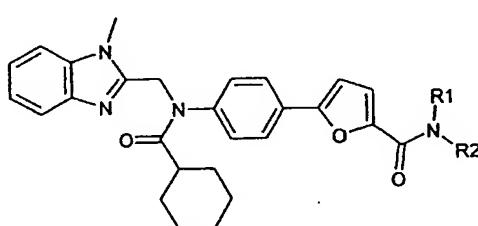
la préparation du composé 186. Le composé 201A est obtenu sous la forme d'un sirop (1,05 g, 56 % pour les 2 étapes).

5 RMN 1 H, DMSO-d₆ (ppm): 0,83-0,95 (m, 2H) ; 1,08-1,42 (m, 4H) ; 1,49 (large d, 1H) ; 1,51-1,58 (m, 4H) ; 3,84 (s, 3H) ; 5,13 (s, 2H) ; 6,97 (d, 2H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,21 (t, 1H) ; 7,38 (d, 2H) ; 7,50 (t, 2H) ; 7,73 (d, 2H).

Spectre de masse (ESI +) : m/z 458 (M+H⁺).

Exemples 201 à 206

10 Les exemples 201 à 206 ont été préparés à partir du composé 201A (0,100 g, 0,219 mmol) et de différentes amines (0,146 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation du composé 186 sous forme de chlorhydrate.



Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) ⁺
201		5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1H-benzimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide	548
202		cyclohexanecarboxylic acid (1-méthyl-1H-benzimidazol-2-ylméthyl)-{4-[5-(4-méthylpiperazine-1-carbonyl)-furan-2-	540

		yl]-phényl)-amide	
203		5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	562
204		5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide	548
205		5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide	548
206		5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide	554

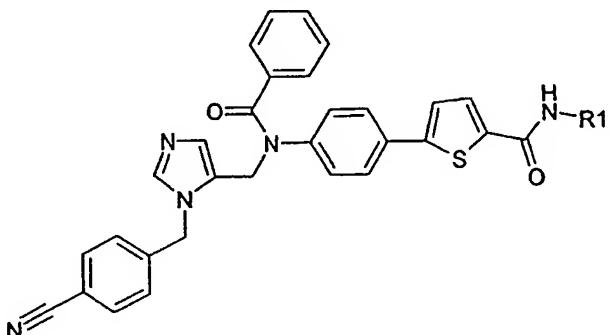
X_1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R_1R_2 sur la molécule mentionnée.

Exemples 207 à 210

Le composé 145G (0.151 g, 0.291 mmol) en solution dans le 5 CH₂Cl₂ (3.6 ml), est traité par de l'EDC (0.061 g, 0.32 mmol) et du HOOBt (0.052 g, 0.32 mmol) à température ambiante pendant 45 minutes. Une amine (0.32 mmol) est alors additionnée ainsi que de la DIEA (0.100 ml,

PCT/FR03/01567

0.582 mmol). Après 17 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué au CH_2Cl_2 , lavé successivement à la soude 1M et à l'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur silice, éluée par un gradient CH_2Cl_2 / MeOH 100/0 à 80/20 en 13 min. Cette procédure a permis la préparation des produits 207 à 210 qui sont isolés sous forme de base puis salifiés avec de l'acide chlorhydrique et lyophilisés.

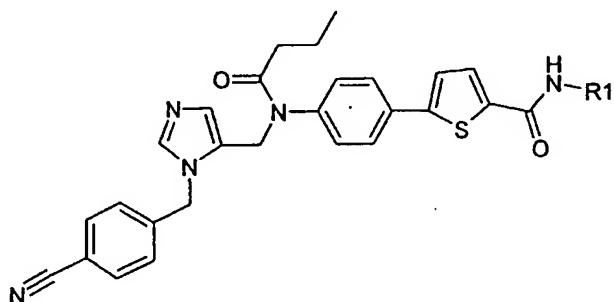


Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
207		5-(4-{Benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	623
208		5-(4-{Benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide	609
209		5-(4-{Benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide	609
210		5-(4-{Benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide	609

X1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R1 sur la molécule

Exemples 211 à 214

Les composés 211 à 214 ont été synthétisés à partir du composé 154B (0.114 g, 0.235 mmol) et de différentes amines (0.258 mmol) selon les 5 conditions utilisées pour la préparation des composés 207 à 210.



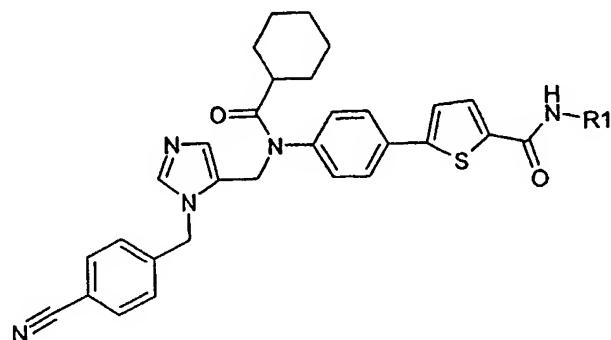
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
211		5-(4-{Butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	589
212		5-(4-{Butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide	575
213		5-(4-{Butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide	575
214		5-(4-{Butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide	575

X1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R1 sur la molécule

mentionnée.

Exemples 215 à 218

Les composés 215 à 218 ont été synthétisés à partir du composé 150B (0.103 g, 0.96 mmol) et de différentes amines (0.216 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation des composés 207 à 210.



Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
215		5-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	629
216		5-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide	615
217		5-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide	615
218		5-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide	615

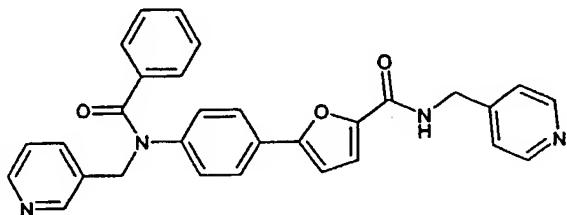
X1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R1 sur la molécule

mentionnée.

PCT/FR03/01567

Exemple 219

5-[4-(Benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid
(pyridin-4-ylmethyl)-amide



5 Exemple 219A - 5-{4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-furan-2-carboxylic acid methyl ester.

L'exemple 219A est préparé à partir de la 3-pyridinecarboxaldehyde (0.61 ml, 6.45 mmol) et du composé 1B (1.4 g, 6.45 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1D à partir de 1B.

10 Le produit 219A est isolé sous forme de cristaux oranges (1.98 g, 99 %).

Spectre de masse (ESI+) : m/z 309 (M+H+)

Exemple 219B - 5-[4-(Benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid methyl ester.

15 L'exemple 219B est préparé à partir du composé 219A (0.662 g, 2.15 mmol) et de chlorure de bezoyle (2.0 ml, 17.18 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation du produit 1E. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH₂Cl₂ / Acétone 3/1. Le produit 219B est isolé sous la forme d'un sirop jaune (0.84 g, 95 %).

Spectre de masse (ESI+) : m/z 413 (M+H+)

Exemple 219C - 5-[4-(Benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid.

25 Le composé 219B (0.84 g, 2.037 mmol) en solution dans le THF (7.2 ml) est traité par une solution 1M de LiOH (8.1 ml, 8.14 mmol) à

PCT/FR03/01567

température ambiante. Après 17 heures d'agitation le milieu réactionnel est traité avec de la résine Dowex 50WX8-100 (3.8 g, 2.66 mmol/g, 10.19 mmol). Après 4 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat évaporé à sec pour conduire au composé 219B (0.54 g, 5 67%).

RMN 1 H, DMSO-d6 (ppm) : 5.15 (s, 2H) ; 6.84 (dd, 2H) ; 7.10 (d, 2H) ; 7.22-7.30 (m, 3H) ; 7.34 (d, 3H) ; 7.53 (d, 2H) ; 7.72 (d, 1H) ; 8.44 (d, 1H) ; 8.49 (s, 1H).

Spectre de masse (ESI-) : m/z 397 (M-H $^+$)

10

Exemple 219 - 5-[4-(Benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

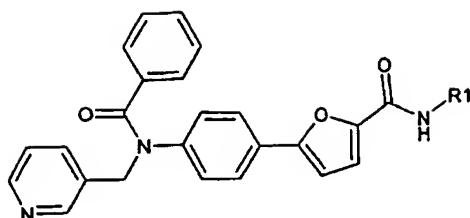
Le composé 219 est préparé à partir du composé 219C (0.050 g, 0.121 mmol) et de pyridin-4-yl-methylamine (0.019 ml, 0.181 mmol) selon 15 les conditions utilisées pour la préparation du produit 1 à partir de 1F. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un gradient CH₂Cl₂ / MeOH 100/0 à 80/20 en 13 min. Le produit 219 est isolé sous forme de base (0.033 g, 49%) puis salifié avec de l'acide chlorhydrique et lyophilisé.

20

Spectre de masse (ESI+) : m/z 489 (M+H $^+$)

Exemples 220 à 223

Les composés 220 à 221 ont été synthétisés à partir du composé 219C (0.050 g, 0.121 mmol) et de différentes amines (0.181 mmol) selon les 25 conditions utilisées pour la préparation du composé 219.



Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
220		5-[4-(Benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide	489
221		5-[4-(Benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide	489

X1 représente le(s) point(s) d'attachement du motif R1 sur la molécule mentionnée.

Les dérivés de la présente invention sont des inhibiteurs de la 5 prénylation des protéines et plus particulièrement de la farnésylation des protéines Ras comme le montrent les études d'inhibition de la protéine farnésyl transférase et de la protéine géranylgeranyl transférase.

A) Evaluation de l'inhibition de la Protéine Farnésyl Transférase :

10 *Principe :*

La farnésylation du peptide dansylé gCVLS, catalysée par l'enzyme protéine Farnésyl Transférase, entraîne un changement du spectre d'émission du groupe dansyl, et notamment une augmentation de l'émission à 505 nm quand la molécule est excitée à 340 nm. Mesurée au spectrofluorimètre, cette émission est proportionnelle à l'activité de l'enzyme (Pompliano et al., J. Am. Chem. Soc. 1992; 114: 7945-7946).

Matériel

PCT/FR03/01567

Tampon de réaction :

55 mM TRIS/HCl pH 7,5; 5,5 mM DTT; 5,5 mM MgCl₂; 110 µM ZnCl₂, 0,22 % B-octyl-B D-glucopyranoside.

5 Substrats :

Farnésyl pyrophosphate (FPP), (Sigma)

Peptide dansylé dansyl-gCVLS (Neosystem/Strasbourg, France)

Enzyme :

La protéine farnésyl transférase est partiellement purifiée à partir de cerveau de boeuf par chromatographie d'échange d'ion sur Q-sépharose (Pharmacia) (Moores et al., J. Biol. Chem. 1991, 266: 14603-14610, Reiss et al., Cell 1990, 62: 81-88).

15 Méthode

Le mélange réactionnel contenant 2 µM de FPP, 2 µM de dansyl gCVLS avec ou sans (zéro) la quantité d'enzyme donnant une intensité de 100 au spectrofluorimètre après incubation de 10 minutes à 37°C, est préparé sur la glace.

20 Dans un tube Eppendorf 360 µL de mélange réactionnel sont mélangés à 40 µl de produit à tester 10x concentré ou de solvant, et incubés 10 minutes à 37°C. La réaction est stoppée sur la glace et l'intensité de la fluorescence est mesurée (excitation 340 nm, slit 4 nm, émission 505 nm, slit 10 nm). Les tests sont effectués en dupliquât. Les résultats sont exprimés en 25 pourcentage d'inhibition. Dans ces conditions, les dérivés de la présente invention ont été identifiés comme des inhibiteurs puissants de la protéine farnésyl transférase (IC₅₀ < 10 µM).

Adaptation de la méthode à un format 96 trous :

La procédure est similaire à celle ci-dessus, à part que les mesures sont effectuées dans un appareil à 96 puits « Black Fluorotrack 200 » (Greiner, Poitiers, France) et que les lectures sont effectuées à l'aide d'un fluorimètre à 96 puits « Spectrametrix gemini » (Molecular Devices, 5 Sunnyvale, CA, USA)

B) Evaluation de l'inhibition de la Protéine géranyl géranyl Transférase I :

Matériel

Tampon de réaction :

55 mM TRIS/HCl pH 7,5; 5,5 mM DTT; 5,5 mM MgCl₂; 110 µM

10 ZnCl₂, 0,22 % N-octyl-B D-glucopyranoside.

Substrats :

³H-géranyl géranyl pyrophosphate (GGPP), 66 µM, 15 Ci/mmol,

(Isotopchim)

Protéine Rho-GST recombinante

15 Enzyme :

La gGPT I est partiellement purifiée à partir de cerveau de bœuf par chromatographie d'échange d'ion sur Q-sépharose (Pharmacia); élution à 0,23 et 0,4 M NaCl resp.

(Moores et al., J. Biol. Chem. 1991, 266: 14603-14610; Reiss et al., Cell 20 1990, 62: 81-88).

Méthode

Le mélange réactionnel contenant 0,2 µM de ³H-GGPP, 1 µM de RhoA-GST avec ou sans (zéro) 5 µl de gGPT / essai, est préparé sur la glace.

Dans un tube Eppendorf, 45 µl de mélange réactionnel sont 25 mélangés à 5 µl de produit à tester 10 x concentré ou de solvant, et incubés 45 mn à 37°C. Un aliquote de 45 µl est déposé sur un filtre de phosphocellulose P81 (Whatman, Maidstonee, UK) numéroté, lavé par de l'éthanol à 50 %, acide phosphorique (0,5%) et compté par scintillation.

PCT/FR03/01567

129

Les tests sont effectués en double. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition.

Adaptation de la méthode à un format 96 puits :

La procédure est similaire à celle ci-dessus, à part que les mesures 5 sont effectuées dans des plaques 96 puits (Nunc, France) puis les réactions sont passées sur un « Unifilter » à 96 puits (Whatman, Maidstone, UK) contenant un tampon de phosphocellulose P81 à l'aide d'un système « Filtermate 196 » (Packard, France). Après lavage par de l'éthanol à 50 %, 10 acide phosphorique (0,5%) les filtres sont comptés par scintillation sur un instrument « Packard Topcount ».

Les tests sont effectués en triple. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition.

Les dérivés de la présente invention sont des inhibiteurs des enzymes qui catalysent la prénylation des protéines et plus particulièrement 15 de la PFTase. Ils se distinguent des dérivés les plus proches de l'art antérieur, non seulement par leur structure chimique originale mais également par leur activité biologique et plus particulièrement par leur efficacité à inhiber la PFTase.

20 C) Résultats :

Les composés de la présente invention décrits dans les exemples précédents ont été testés pour déterminer leur activité inhibitrice sur la PFTase selon la méthode ci-dessus. Ils ont été trouvés comme inhibant la PFTase avec une $IC_{50} < 1\mu M$.

25 Les quelques exemples qui suivent, choisis parmi les composés de la présente invention, illustrent la capacité tout à fait inattendue de ces composés à inhiber puissamment la PFTase soit de manière sélective par rapport à la PGGTase soit de manière équivalente:

PCT/FR03/01567

130

Exemple	IC ₅₀ PFTase (nM)	IC ₅₀ PGGTase (nM)
1	9	600
3	6	>1000
12	2	>1000
52	0,75	>1000
69	10	>1000
73C	6	-
143	8	10
152	3	-
160	1	-
167	2	-
180	4	-

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé de formule générale (I) ou un sel physiologiquement acceptable d'un composé de formule générale (I) associé à un ou plusieurs agents thérapeutiques, tels que par exemple des agents anticancéreux comme par exemple des anticancéreux cytotoxiques tels que la navelbine, la vinflunine, le taxol, le taxotère, le 5-fluorouracile, le méthotréxate, la doxorubicine, la camptothécine, la gemcitabine, l'étoposide, le cis-platine ou le BCNU. Peuvent également être utilisé en combinaison des anticancéreux hormonaux comme le tamoxifène ou la méthoxyprogesterone ou des anticorps tel que le trastuzumab (herceptin). Ou encore, en association avec un inhibiteur de la biosynthèse des farnésyl et géranylgeranyl pyrophosphates tel qu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase comme la lovastatine, la simvastatine, pravastatine, fluvastatine,

PCT/FR03/01567

131

atorvastatine, cérivastatine. Le traitement par radiations (rayons X ou gamma) pouvant être délivrées à l'aide d'une source externe ou par implantation de minuscules sources radioactives internes peut également être associé à l'administration d'un inhibiteur de la protéine Farnésyle Transférase appartenant à la présente invention. Ces traitements peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des cancers tels que le cancer du poumon, du pancréas, de la peau, de la tête, du cou, de l'utérus, des ovaires, anal, de l'estomac, du colon, du sein, de l'œsophage, du petit intestin, de la glande thyroïde, de la prostate, du rein, de la vessie, les 5 leucémies aiguës ou chroniques, ou encore une combinaison de 2 ou plus de ces cancers. Ces traitements peuvent également être utilisés pour le 10 traitement ou la prévention des resténose ou de l'athérosclérose, des infections liées à la PFTase telles que l'hépatite delta ou encore des désordres prolifératifs bénins.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale (I) ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié. Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, 15 liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels qu'amidon, 20 cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

PCT/FR03/01567

132

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine.

5 Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylène glycol, un polyéthylène glycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

20 Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylène glycols.

25 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement

PCT/FR03/01567

133

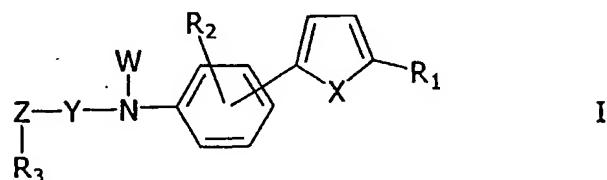
comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,75 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

, U I / F R U U U U I C O /

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I) :



5

dans laquelle :

W représente :

Hydrogène, SO_2R_4 , $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}_4$, $(\text{CH}_2)_p\text{R}_5$, $\text{CS}(\text{CH}_2)_n\text{R}_4$

X représente :

10 O ou S

Y représente :

 $(\text{CH}_2)_p$, CO, $(\text{CH}_2)_p\text{CO}$, $\text{CH}=\text{CH-CO}$ quand Y = CO, $(\text{CH}_2)_p\text{CO}$ ou $\text{CH}=\text{CH-CO}$ alors W représente uniquement un hydrogène ou $(\text{CH}_2)_p\text{R}_5$,

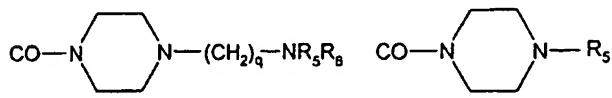
15 Z représente :

Imidazole, benzimidazole, isoxazole, tétrazole, oxadiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline, quinoline, thiophène. Ces hétérocycles peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C₁-C₁₅ alkyle, halogène, OMe, CN, NO₂, OH, CF₃, OCF₃, OCH₂Ph, SMe, COOMe, COOEt, COOH, CONHOH, SO₂NH₂, CONH₂,

20

R₁ représente :

COOR_5 , $\text{CO-NR}_5\text{R}_6$, $\text{CO-NH-CH(R}_5\text{)-COOR}_6$, $\text{CO-NH-(CH}_2\text{)}_q\text{-OR}_5$, CO-NH-
 $(\text{CH}_2)_q\text{-NR}_5\text{R}_6$, $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}_5\text{R}_6$, $\text{CH}_2\text{-OR}_5$, $(\text{CH}_2)_p\text{-R}_5$, $\text{CH}=\text{CHR}_5$,



R₂ représente :

Hydrogène, C₁-C₆ alkyle, halogène, OMe, CN, NO₂, OH, CF₃, OCF₃, OCH₂Ph, SMe, COOEt, SO₂NH₂, CONH₂,

R₃ représente :

5 a) Hydrogène,
b) C₁-C₆ alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus
choisis parmi aryle, cyanophényle, nitrophényle, aminophényle,
méthoxyphényle, hydroxyphényle, hétérocycle, halogène, CN, NO₂, OR₅, SR₅,
NR₅R₆, COOR₅;

10 c) un aryle,
d) un hétérocycle.

R₄ représente :

15 a) un phényle ou un naphtyle non substitué ou substitué par un ou
plusieurs résidus choisis parmi C₁-C₆ alkyle, halogène, phényle, naphtyle,
NO₂, CN, CF₃, OR₅, SR₅, NR₅R₆, COOR₅, CONR₅R₆, COR₅;

b) C₁-C₁₅ alkyle, C₃-C₃₀ alkényle ou C₃-C₂₀ alkynyle non substitué ou
substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi halogène, COOMe, COOH,
OR₅, CF₃, CN, SR₅; un cycloalkyle non substitué ou substitué par un
halogène, OR₅, CF₃, CN, SR₅; un alkylcycloalkyle non substitué ou substitué
20 par un halogène, OR₅, CF₃, CN, SR₅;
c) un hétérocycle,
d) NR₅R₆.

R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent,

25 a) Hydrogène; C₁-C₁₅ alkyle, C₃-C₃₀ alkényle ou C₃-C₂₀ alkynyle non
substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi halogène,
COOMe, COOH, OMe, OH, CF₃, CN, SMe, SH; un cycloalkyle non substitué ou
substitué par un halogène, OMe, OH, CF₃, CN, SMe, SH; un alkylcycloalkyle
non substitué ou substitué par un halogène, OMe, OH, CF₃, CN, SMe, SH.

b) Un hétérocycle, un alkylhétérocycle

PCT/FR03/01567

136

c) Un aryle, un alkylaryle, un alkyldiaryle

d) R₅ et R₆ lorsqu'ils sont adjacents, pris ensemble, peuvent former un cycle de 4 à 6 chainons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés et pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, S ou O et 5 pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C₁-C₁₅ alkyle, aryle, alkylaryle.

n représente :

0 à 10

p représente :

10 1 à 6

q représente :

2 à 6

ainsi que leurs sels et solvates acceptables pour l'usage thérapeutique.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R₂ 15 représente un hydrogène et Y un méthylène (CH₂).

3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z représente un reste imidazolyle, benzimidazolyle ou pyridyle.

4. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z représente un reste imidazolyle ou benzimidazolyle et R₃ un groupement 20 méthyle, benzyle non substitué ou substitué par un groupement nitrile, nitro ou méthoxy en position 4.

5. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome d'oxygène.

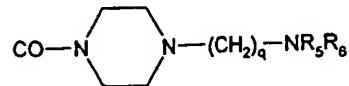
6. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X 25 représente un atome de soufre.

PCT/FR03/01567

7. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R₁ représente

CONR₅R₆,

CONH(CH₂)_qNR₅R₆,



8. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que W
5 représente CO(CH₂)_nR₄

9. Un composé selon la revendication 1 sélectionné parmi :

A-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-A-[4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-thiophen-2-yl]-phényl]-benzamide
 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid cyclohexylamide
 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide
 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid ethylamide
 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid diméthylamide
 5-{4-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(3-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-thiophene-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide
 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid ethylamide
 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid diméthylamide
 25 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid cyclohexylamide

PCT/FR 0 3 / 0 1 5 6 7

138

5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide

5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid ethylamide

5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-thiophene-2-carboxylic acid diméthylamide

2-{{5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

2-{{5-(4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid

2-{{5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid

2-[(5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

2-[(5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

2-[(5-{4-[(3-Benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

2-[(5-{4-[(3-Benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-(4-nitro-benzoyl)-amino]-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid cyclohexylamide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylméthyl)-amide

5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide

PCT/FR03/01567

139

5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl}-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide

5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl}-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-méthylsulfanyl-ethyl)-amide

5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl}-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide

5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl}-cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl]-{4-[5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl})-amide

5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl}-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl})-amide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino}-furan-2-carboxylic acid (2-méthylsulfanyl-ethyl)-amide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl]-4-nitro-N-[4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl]-benzamide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl]-4-nitro-N-[4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl]-benzamide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino}-furan-2-carboxylic acid diméthylamide

5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl}-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid isobutyl-amide

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl}-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl}-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl}methyl}-cyclohexylmethyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl}-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid

PCT/FR 0 3 / 0 1 5 6 7

140

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthyl-pentanoic acid méthyl ester

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthyl-pentanoic acid

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid

10 2-[(5-{{4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-(4-nitro-benzoyl)-amino}-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid

2-[(5-{{4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-(4-nitro-benzoyl)-amino}-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthyl-pentanoic acid

15 2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-ethyl-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid méthyl ester

2-{{5-(4-{{butyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino}-4-méthylsulfanyl-butyric acid

20 2-[(5-{{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid

4-[5-({4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phénylamino}-méthyl)-imidazol-1-ylméthyl]-benzonitrile

25 4-[5-({4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phénylamino}-méthyl)-imidazol-1-ylméthyl]-benzonitrile

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthyl-pentanoic acid méthyl ester

2-[(5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]}-(3-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid

2-[(5-{4-[(3-benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)}-(3-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carbonyl)-amino]-4-méthylsulfanyl-butyric acid

5 {4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]}-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid ethylamide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]}-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid pentylamide

10 {4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]}-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (3,7-diméthyl-octa-2,6-diényl)-amide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]}-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (3-méthylsulfanyl-propyl)-amide

15 amide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]}-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclopentylamide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]}-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid cyclohexylamide

20 {4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]}-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide

5-{4-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]}-(4-fluoro-benzoyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (3-isopropoxy-propyl)-amide

25 *N*-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-*N*{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-3-fluoro-*N*{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide

PCT/FR03/01567

142

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-3-methoxy-*N*-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide
N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-*N*-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzènesulfonamide
5 4-{5-[(3-Fluoro-benzyl)-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino]-méthyl}-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile
N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-*N*-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-propionamide
N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-*N*-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-butyramide
10 pentanoic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amide
N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-*N*-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide
15 *N*-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-3-fluoro-*N*-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide
N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-3-methoxy-*N*-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide
20 4-{5-[(butyl-{4-[5-(pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amino)-méthyl]-imidazol-1-ylméthyl}-benzonitrile
 1-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-3-propyl-1-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-urée
 1-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-3-(2-méthylsulfanyl-phényl)-1-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-urée
25 1-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*imidazol-4-ylméthyl]-3-cyclohexylméthyl-1-{4-[5-(thiomorpholine-4-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-thiourée

PCT/FR 03 / 01567

143

1-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-1-{4-[5-(
 (pipéridine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-3-propyl-urée
 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-
 cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-
 5 ethyl)-amide
 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-
 cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-
 ylméthyl)-amide
 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-
 10 cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-
 ylméthyl)-amide
 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-
 cyclohexylméthyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-
 ethyl)-amide
 15 *N*-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*(4-{5-[4-(2-
 diméthylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phényl)-butyramide
 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-
 amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide
 20 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-
 amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide
 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-
 amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide
 25 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-
 amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide
 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-
 amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-diméthylamino-ethyl)-amide
 5-(4-{butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-
 amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*(4-{5-[4-(2-diméthylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phényl)-benzamide
N-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*{4-[5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide
5 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide
 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide
 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide
10 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide
 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide
 5-(4-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-diméthylamino-ethyl)-amide
15 cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-[4-{5-[4-(2-diméthylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phényl]-amide
 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide
20 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide
 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide
25 5-(4-{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide

5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl}-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-diméthylamino-ethyl)-amide

5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl}-cyclohexanecarbonyl-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

5-(4-{{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

2-{{5-(4-{{benzènesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyrac acid méthyl ester

2-{{5-(4-{{3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-phényl)-furan-2-carbonyl]-amino}-4-méthylsulfanyl-butyrac acid

N-(4-{{5-[4-(2-Diméthylamino-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-furan-2-yl}-phényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-butyramide

N-(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-*N*-(4-{{5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl}-phényl})-butyramide

5-{{4-[Butyryl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino}-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5-{{4-[Butyryl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino}-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide

5-{{4-[Butyryl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino}-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide

5-{{4-[Butyryl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino}-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide

5-{{4-[Butyryl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino}-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-diméthylamino-ethyl)-amide

5-{{4-[Butyryl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino}-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

N-(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-*N*{4-[5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-benzamide
5-{4-[Benzoyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5 5-{4-[Benzoyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide
5-{4-[Benzoyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide
5-{4-[Benzoyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide
10 5-{4-[Benzoyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-diméthylamino-ethyl)-amide
5-{4-[Benzoyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

15 5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylméthyl)-amide
Cyclohexanecarboxylic acid (1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-{4-[5-(4-méthyl-piperazine-1-carbonyl)-furan-2-yl]-phényl}-amide
5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

20 5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylméthyl)-amide
5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylméthyl)-amide

25 5-{4-[cyclohexanecarbonyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-amino]-phényl}-furan-2-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
5-(4-{Benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5-(4-{Benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

5-(4-{Benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-(4-{Benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

5-(4-{Butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5-(4-{Butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

5-(4-{Butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-(4-{Butyryl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

5-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

5-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

5-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

5-[4-(Benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide

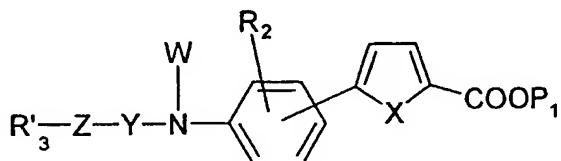
5-[4-(Benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

5-[4-(Benzoyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

5 ainsi que leurs sels et solvates acceptables pour l'usage thérapeutique.

10. Procédé de préparation des composés de formule générale (Ia) selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule générale (V)

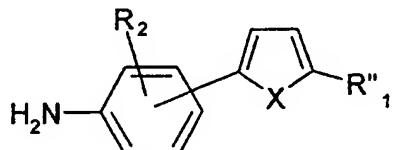
10



V

15 dans laquelle R₂, R'₃, W, X, Y et Z sont définis comme précédemment, P₁ représente soit un groupement protecteur, soit l'entité COOP₁ peut représenter un ester qui seront retirés juste avant la condensation pour conduire à l'acide carboxylique libre, avec une amine. Cette étape sera ensuite suivie d'une transformation de R'₃ en R₃.

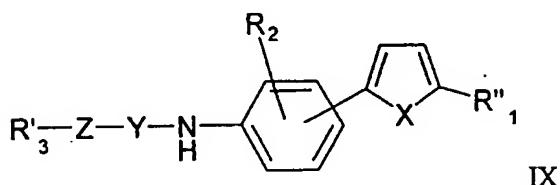
20 11. Procédé de préparation des composés de formule générale (Ia) selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule générale (VIII)



VIII

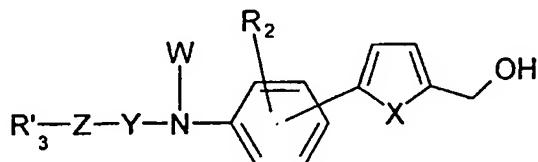
dans laquelle R₂, R''₁ et X sont définis comme précédemment, avec un intermédiaire de formule générale R'₃-Z-Y-L₁ dans laquelle Z, Y, R'₃ et L₁ sont

définis comme précédemment. Cette étape conduit à un intermédiaire de formule générale (IX) :



qui peut soit donner directement les composés de formule générale (Ia) dans 5 lesquels W est un hydrogène, soit être traité par un réactif de formule générale W-L₂ dans laquelle W est défini comme précédemment et L₂ représente soit un groupe partant, soit un hydroxyle. L'entité W-L₂ peut également représenter soit un isocyanate ou un isothiocyanate, soit un aldéhyde. Ces étapes seront ensuite suivies d'une transformation de R'₃ en R₃ 10 et de R''₁ en R'₁.

12. Procédé de préparation des composés de formule générale (Ib) selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule générale (XI)

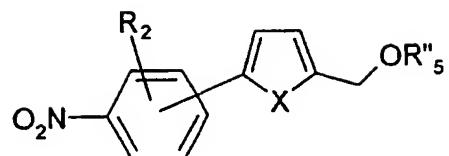


15 XI

dans laquelle R₂, R'₃, Z, Y, W et X sont définis comme précédemment, avec un intermédiaire de formule générale R'₅-L₃ dans laquelle R'₅ est défini comme précédemment et L₃ représente soit un groupe partant, soit un alcool suivi d'une transformation de R'₃ en R₃ et R'₅ en R₅.

20 13. Procédé de préparation des composés de formule générale (Ib) selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que l'on transforme un intermédiaire de formule générale (XV)

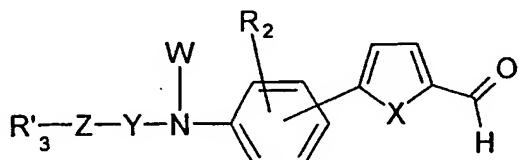
150



XV

5 dans laquelle R_2 et X sont définis comme précédemment et R''_5 correspond soit à R'_5 soit à un précurseur de R'_5 , par réduction de la fonction nitro en amine puis condensation successive avec un intermédiaire de formule générale $R_3-Z-Y-L_1$, dans laquelle Z , Y , R_3 et L_1 sont définis comme précédemment, puis avec un intermédiaire de formule générale $W-L_2$ dans laquelle W et L_2 sont définis comme précédemment suivi d'une transformation de R''_5 en R_5 .

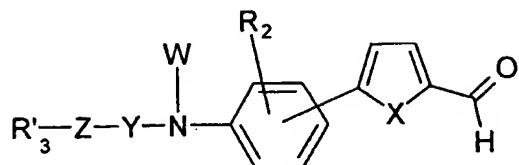
10 14. Procédé de préparation des composés de formule générale (Ic) selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que l'on transforme un intermédiaire de formule générale (XVII)



XVII

15 dans laquelle R_2 , R'_3 , W , Z , Y et X sont définis comme précédemment par réaction avec un sel de phosphonium de formule générale $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{R}_5^+ \text{X}^-$ dans laquelle R_5 est défini comme précédemment suivi d'une transformation de R'_3 en R_3 .

20 15. Procédé de préparation des composés de formule générale (Id) selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que l'on transforme un intermédiaire de formule générale (XVII)



XVII

5 dans laquelle R_2 , R'_3 , W , Z , Y et X sont définis comme précédemment par
 réaction avec un sel de phosphonium de formule générale $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{R}_5^+ \text{X}^-$
 dans laquelle R_5 est défini comme précédemment suivi d'une réduction de la
 double liaison formée puis d'une transformation de R'_3 en R_3 .

10 16. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient
 actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 9 en
 combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, comme
 médicaments.

15 17. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient
 actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 9 en
 combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement
 tant curatif que préventif des désordres liés à la farnésylation et à
 la géranylgerylation des protéines.

20 18. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient
 actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 9 en
 combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement
 ou la prévention des cancers tels que le cancer du poumon, du pancréas, de
 la peau, de la tête, du cou, de l'utérus, des ovaires, anal, de l'estomac, du
 colon, du sein, de l'œsophage, du petit intestin, de la glande thyroïde, de la
 prostate, du rein, de la vessie, les leucémies aiguës ou chroniques, ou encore
 une combinaison de 2 ou plus de ces cancers.

25 19. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient
 actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 9 en

5 combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable et administrées en association avec un agent anticancéreux comme par exemple des anticancéreux cytotoxiques tels que la navelbine, la vinflunine, le taxol, le taxotère, le 5-fluorouracile, le méthotréxate, la doxorubicine, la camptothécine, la gencitabine, l'étoposide, le cis-platine ou le BCNU ou des anticancéreux hormonaux comme le tamoxifène ou la mèdroxyprogesterone pour le traitement ou la prévention des cancers.

10 20. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 9 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable et administrées en association avec un agent inhibiteur de la biosynthèse des farnésyl et géranylgeranyl pyrophosphates tel qu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase comme la lovastatine, la simvastatine, pravastatine, fluvastatin, atorvastatine, cérivastatine.

15 21. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 9 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement ou la prévention de la resténose ou de l'athérosclérose.

20 22. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 9 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement ou la prévention des infections liées à la PFTase telles que l'hépatite delta.

25 23. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 9 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement ou la prévention des désordres prolifératifs bénins.

24. Utilisation d'un composé de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament destiné à la

153

prévention ou au traitement des cancers, éventuellement en association avec un traitement par radiations (rayons X ou gamma).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/01567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/12 C07D409/12 C07D409/14 C07D405/14 A61K31/4178
A61K31/4184 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 30927 A (LAMOTHE MARIE ;PF MEDICAMENT (FR); HILL BRIDGET (FR); KRUCZYNSKI A) 18 April 2002 (2002-04-18) claims	1-24
A	WO 01 09125 A (AVENTIS PHARMA SA) 8 February 2001 (2001-02-08) claims	1-24
A	WO 97 26246 A (KALTENBRONN JAMES STANLEY ;WARNER LAMBERT CO (US); QUIN JOHN III () 24 July 1997 (1997-07-24) claims	1-24
P, A	WO 02 098852 A (PIERRE FABRE MEDICATENT ;LAMOTHE MARIE (FR); HILL BRIDGET (FR); PE) 12 December 2002 (2002-12-12) claims	1-24

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *'E' earlier document but published on or after the international filing date
- *'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

- *'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

- *'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2003

Date of mailing of the International search report

02/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte	nal Application No
PCT/FR	03/01567

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0230927	A	18-04-2002	FR 2815032 A1 AU 1062802 A CA 2425416 A1 EP 1324999 A1 WO 0230927 A1		12-04-2002 22-04-2002 18-04-2002 09-07-2003 18-04-2002
WO 0109125	A	08-02-2001	FR 2796947 A1 AU 6846500 A WO 0109125 A1		02-02-2001 19-02-2001 08-02-2001
WO 9726246	A	24-07-1997	AU 1529997 A WO 9726246 A1 US 6008372 A ZA 9700327 A		11-08-1997 24-07-1997 28-12-1999 22-07-1997
WO 02098852	A	12-12-2002	FR 2825706 A1 WO 02098852 A2		13-12-2002 12-12-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De internationale No
PCT/FR 03/01567

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D405/12 C07D409/12 C07D409/14 C07D405/14 A61K31/4178
A61K31/4184 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 02 30927 A (LAMOTHE MARIE ;PF MEDICAMENT (FR); HILL BRIDGET (FR); KRUCZYNSKI A) 18 avril 2002 (2002-04-18) revendications	1-24
A	WO 01 09125 A (AVENTIS PHARMA SA) 8 février 2001 (2001-02-08) revendications	1-24
A	WO 97 26246 A (KALTENBRONN JAMES STANLEY ;WARNER LAMBERT CO (US); QUIN JOHN III () 24 juillet 1997 (1997-07-24) revendications	1-24
P, A	WO 02 098852 A (PIERRE FABRE MEDICATENT ;LAMOTHE MARIE (FR); HILL BRIDGET (FR); PE) 12 décembre 2002 (2002-12-12) revendications	1-24

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 septembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/10/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dernier	Internationale No
PCT/FR 03/01567	

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0230927	A	18-04-2002	FR	2815032 A1	12-04-2002
			AU	1062802 A	22-04-2002
			CA	2425416 A1	18-04-2002
			EP	1324999 A1	09-07-2003
			WO	0230927 A1	18-04-2002
WO 0109125	A	08-02-2001	FR	2796947 A1	02-02-2001
			AU	6846500 A	19-02-2001
			WO	0109125 A1	08-02-2001
WO 9726246	A	24-07-1997	AU	1529997 A	11-08-1997
			WO	9726246 A1	24-07-1997
			US	6008372 A	28-12-1999
			ZA	9700327 A	22-07-1997
WO 02098852	A	12-12-2002	FR	2825706 A1	13-12-2002
			WO	02098852 A2	12-12-2002

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
4 décembre 2003 (04.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/099812 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 405/12, 409/12, 409/14, 405/14,
A61K 31/4178, 31/4184, A61P 35/00

(74) Mandataire : MARTIN, Jean-Jacques; Cabinet Regimeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001567

(81) États désignés (national) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, ZA.

(22) Date de dépôt international : 23 mai 2003 (23.05.2003)

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/06347 24 mai 2002 (24.05.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PEREZ, Michel [FR/FR]; 45, chemin de la Pique, F-81100 Castres (FR). LAMOTHE, Marie [FR/FR]; 32, chemin du Corporal, F-81100 Castres (FR). HILL, Bridget [GB/FR]; 10, rue Malbec, F-81100 Castres (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :
— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

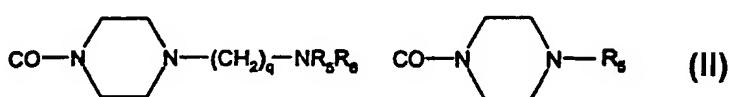
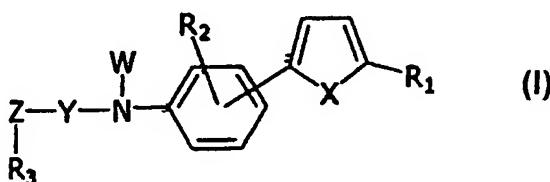
(48) Date de publication de la présente version corrigée:
27 mai 2004

(15) Renseignements relatifs à la correction:
voir la Gazette du PCT n° 22/2004 du 27 mai 2004, Section II

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: PHENYL-FURAN OR PHENYL-THIOPHENE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICINE

(54) Titre : DERIVES DE PHENYL-FURANE OU DE PHENYL-THIOPHENE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENT



(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I) wherein in particular: W represents H, SO₂R₄, CO(CH₂)_nR₄, (CH₂)_pR₅, CS(CH₂)_nR₄; X represents O or S; Y represents (CH₂)_p; Z represents imidazole, benzimidazole or pyridine; R₁ represents CO-NH-(CH₂)_q-NR₅R₆, or (II) or CO-NH-(CH₂)_q-NR₅R₆; R₂ and R₃ represent a hydrogen atom; R₄ represents a phenyl or a naphthyl; n represents 0 to 10; p represents 1 to 6; q represents 2 to 6.

WO 2003/099812 A1

la formule générale (I) dans laquelle notamment W représente : H, SO₂R₄, CO(CH₂)_nR₄, (CH₂)_pR₅, CS(CH₂)_nR₄ X représente : 0 ou S, Y représente : (CH₂)_p, Z représente : Imidazole, benzimidazole ou pyridine, R₁ représente : CO-NH-(CH₂)_q-NR₅R₆, (I), ou CO-NH-(CH₂)_q-NR₅R₆, R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène R₄ représente un phenyle ou un naphthyle n représente 0 à 10, p représente 1 à 6, q représente 2 à 6.

(57) Abrégé : Composés répondant à